

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Шестимесячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр РЕКОРД-3

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла: данные регистра РЕКОРД-3

Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах

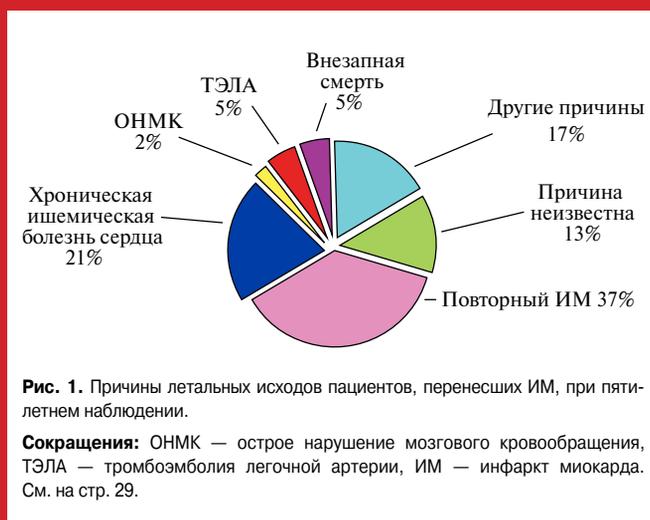
Множественная роль лейкоцитов при ишемической болезни сердца

Качественное определение сердечного белка, связывающего жирные кислоты в ранней дифференциальной диагностике ИМ: субанализ российского многоцентрового исследования ИСПОЛИН

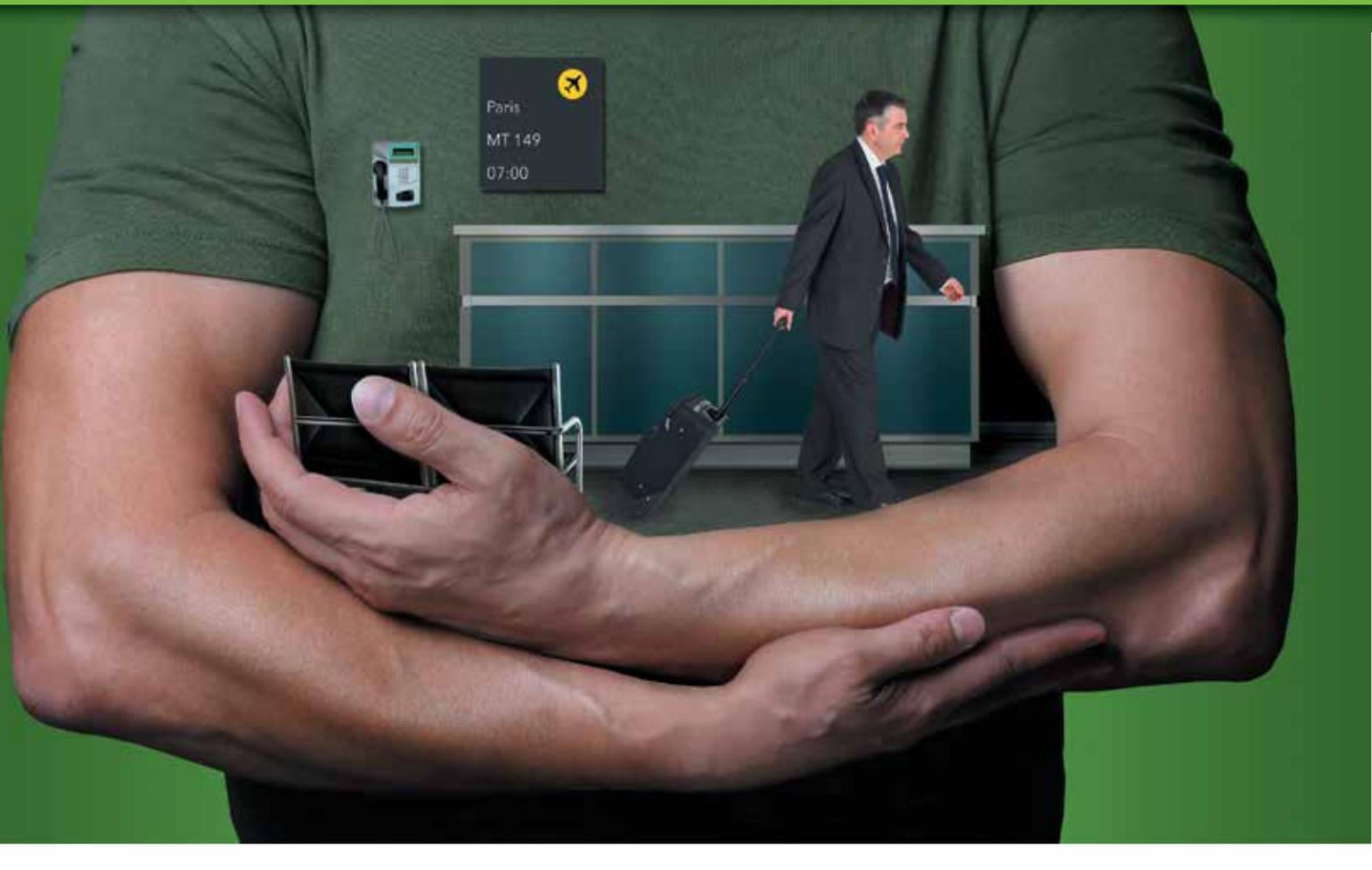
Оптимизация лечения больных с инфарктом миокарда, сочетанным с неалкогольной жировой болезнью печени

В ФОКУСЕ:

Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда



НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ОКС И ЧКВ



ИЗУЧЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТА, ЗАЩИТА ДЛЯ ПАЦИЕНТА*

Эффидент – антиагрегант нового поколения:

- > Более выраженная эффективность снижения сердечно-сосудистых событий по сравнению с клопидогрелем²
- > Большая эффективность в предупреждении тромбоза стента в сравнении с клопидогрелем²
- > Более высокая приверженность лечению благодаря однократному приему по сравнению с тикагрелором^{3,4}



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав. Прасугрел гидрохлорид 5,49/10,98 мг, соответствует прасугрелу (основанию) 5,00/10,00 мг.

Показания к применению. Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика; пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда; без подъема сегмента ST (ИМБС/СТ), которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика. Пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМБС/СТ), которым планируется первичная или отложенная чрескожная коронарная ангиопластика. Для предупреждения тромбоза стента при острых коронарных синдромах (ОКС).

Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Недопустимо разжевывать или ломать таблетку перед приемом. Прием начинают с одной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты в возрасте 75 лет или старше принимают в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время чрескожной коронарной ангиопластики. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–125 мг). У пациентов с ОКС, которым была проведена чрескожная коронарная ангиопластика, прекращение терапии любыми антиагрегантами, может привести к повышению риска тромбоза, инфаркта миокарда или смерти. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела < 60 кг, прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Пациенты в возрасте 75 лет или старше: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее в качестве альтернативы ежедневной поддерживающей дозе 10 мг может рассматриваться ежедневная поддерживающая доза 5 мг. Пациенты с печеночной недостаточностью: коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью: Для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс А и В по шкале Чайлд-Пью). Дети и подростки: не рекомендуется, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны.

Противопоказания. Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту входящему в состав препарата, состояния с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например, при гемофилии легкой степени), прогрессирующее мозговое кровообращение (ПМК) или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале

Чайлд-Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет; планируемое срочное АЧШ в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АЧШ рекомендуется предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела.

Особые указания. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лейкоцитозом. Хирургическое вмешательство. Пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении прасугрела перед назначением плановых операций и до того, как будут назначены другие препараты. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АЧШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. Риск кровотечения. Пациенты со сниженным артериальным давлением, тех, кому недавно была проведена коронарная ангиопластика, пациентов с АЧШ или другими хирургическими процедурами необходимо обследовать на наличие кровотечения, даже при отсутствии явных признаков. У пациентов с ИМБС/СТ, принимающих нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией увеличился риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимающими нагрузочную дозу прасугрела во время чрескожной коронарной ангиопластики. Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек, сообщалось о случаях гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тромболитикам в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Выявлены: с осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): одновременный прием не исследовался. В связи с возможностью увеличения риска кровотечения, применение НПВП и прасугрела должно проводиться с особой осторожностью. Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6. Прасугрел – слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасугрел на 23 % снижает эффект гидроксиэтилпропиона – метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным только тогда, когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, с циклофосфамидом или эфиромексом). Другие

виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментом цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450. Также можно одновременно применять с ацетилсалициловой кислотой, гепарином, диклоном и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторами H₂-рецепторов.

Беременность и период грудного вскармливания.

Клинических исследований не проводилось. Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком. Должно быть принято решение, прервать ли кормление или прекратить прием препарата, принимая во внимание соотношение польза/риск при назначении препарата кормящей женщине. Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций*. Не установлено.

Побочное действие.

Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении острых коронарных синдромов). Кровотечения не связанные с АЧШ: большие кровотечения по классификации TIMI (профузные выходы, в том числе фатальные, клинически выраженные) 9%, требующие неотложных препаратов, требующие хирургического вмешательства, требующие переливания крови (≥ 4 единицы), малые кровотечения по TIMI. Кровотечения, связанные с АЧШ: большие кровотечения по классификации TIMI, малые кровотечения по классификации TIMI, повторная операция, переливание ≥ 5 единиц крови, кровопроизливание в мозг.

Побочные реакции негеморрагического характера.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто (> 0.1% и < 1%); кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны сосудов: часто (> 1% и < 10%); гематома. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто (> 1% и < 10%); носовое кровотечение: нечасто (> 0.1% и < 1%); кровоизлияние. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто (> 1% и < 10%); желудочно-кишечное кровотечение: нечасто (> 0.1% и < 1%); ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровянистый стул (гематоидоз), забрюшинное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто (> 1% и < 10%); экхимоз. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто (> 1% и < 10%); гематурия. Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто (> 1% и < 10%); гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто (> 1% и < 10%); ушиб; нечасто (> 0.1% и < 1%); подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры.

Побочные реакции негеморрагического характера. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто (> 1% и < 10%); анемия; редко (> 0.01% и < 0.1%); тромбоцитопения (содержание тромбоцитов < 50 × 10⁹/л). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто (> 1% и < 10%); сыпь. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе.

Спонтанные побочные реакции.

Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, встречались с частотой ≥ 0.01% и < 0.1%. Тромбоцитопеническая пурпура встречалась с частотой < 0.01%.

Передозировка.

Фармакологические свойства*. Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y₁₂ и аденозиндифуфата (АДФ).

И вследствие этого ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов.

Форма выпуска:

таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Сервье», Россия, www.servier.ru

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-000675 от 05.07.2017.

По лицензиям Динчик Сангю Нозери Буран Гюль.

Эффидент®

прасугрел таблетки

1. Robert Wilcox et al. Current Medical Research and Opinion, 30:11, 2193-2205. 2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357(20):2011–15. 3. Sameer D. Saini, Philip Schoenfeld, Kellee Kaulbach, Marla C.Dubinsky. Effect of Medication Dosing Frequency on Adherence in Chronic Diseases (Влияние частоты приема лекарственных препаратов на соблюдение плана лечения при хронических заболеваниях). 2009;06(01) 4. Эффидент. Инструкция по применению.



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 (2016) 3,768
импакт-фактор (2016) 0,672

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

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

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

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

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

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы 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

№ 11 (151) 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)
Галевич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

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)
Довгалевский П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Адрес Редакции:

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

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревизивили 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)

Барбараи О. Л. (Кемерово)
Эрлих А. Д. (Москва)

Морозова Е. Ю.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Олейников В. Э. (Пенза)
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 Ниёминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маргус Вишимаа (Эстония)

Издательство:

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



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, WoS, EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 3,768
Impact-factor (2016) 0,672

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.epub.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 Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 11 (151) 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)
Galjavich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kozioleva 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)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)
Lebedev D. S. (St-Petersburg)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

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

Editorial office:

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

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

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

Barbarash O. L. (Kemerovo)
Erlikh A. D. (Moscow)

Morozova E. Yu.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Oleynikov V. E. (Penza)
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

АПРОВАСК®

ирбесартан + амлодипин

ДВОЙНАЯ МОЩЬ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ДАВЛЕНИЯ^{1,2}



ЛП-002695

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апроваск®

Регистрационный номер: ЛП 002695, дата последнего изменения инструкции – 11.05.2017. Группировочное название: амлодипин + ирбесартан. Фармакотерапевтическая группа: комбинированное гипотензивное средство (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ангиотензина II рецепторов антагонист), Код АТХ: C09DB05. Показания к применению: артериальная гипертензия (при неэффективности монотерапии ирбесартаном или амлодипином). Противопоказания: повышенная чувствительность к ирбесартану, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к вспомогательным веществам препарата. Кардиогенный шок. Клинически значимый аортальный стеноз. Нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала). Беременность. Период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или с умеренно выраженной и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией. С осторожностью: у пациентов с гиповолемией и гипонатриемией, при гемодиализе, соблюдении диеты с ограничением потребления поваренной соли, диарее, рвоте; у пациентов, у которых функция почек зависит от активности РААС, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса по классификации NYHA неишемической этиологии; у пациентов с печеночной недостаточностью; у пациентов с почечной недостаточностью и после трансплантации почки; у пациентов со стенозом аортального и митрального клапана или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией; у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или клинически значимым атеросклерозом сосудов головного мозга; у пациентов с синдромом слабости синусового узла. Способ применения и дозы: внутрь, запивая водой, независимо от приема пищи. Начальная и поддерживающая доза – 1 таблетка в сутки. Максимальная рекомендованная доза – 150 мг/10 мг или 300 мг/10 мг в сутки. Побочное действие: (см. полную инструкцию по применению, приведены частые, очень частые и способные причинить серьезный ущерб здоровью побочные эффекты): периферические отеки, отеки, ощущение сердцебиения, головокружение, головная боль, сонливость, ортостатическая гипотензия, чрезмерное снижение АД, ангионевротический отек, инфаркт миокарда, отечность десен, протеинурия, вертиго, тошнота/рвота, нарушения ритма сердца, боли в верхней части живота, нарушения со стороны языка, включая дисгевзию, глоссодиния, повышенная утомляемость, «приливы» крови к коже с чувством жара, покраснение кожных покровов, кашель, контактный дерматит. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг + 150 мг, 10 мг + 150 мг, 5 мг + 300 мг и 10 мг + 300 мг. Условия хранения: хранить при температуре не выше 30°C. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Перед назначением обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

1. Кобалава Ж.Д. // Кардиология. – 2014. – № 6. – С. 15–20. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апроваск®. РУ № ЛП-002695 от 6.11.2014. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)

125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru

SANOFI

Реклама. SANOFI/RA.17.11.2015

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6

Обращение к читателям

7

CLINICAL MEDICINE NEWS

Clinical medicine updates: a review of international news

Address to the readers

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Эрлих А. Д. от имени всех участников регистра РЕКОРД-3
Шестимесячные исходы у пациентов с острым
коронарным синдромом, включённых в российский
регистр РЕКОРД-3

8

Рябов В. В., Сыркина А. Г., Белокопытова Н. В.,
Марков В. А., Эрлих А. Д.

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
у пациентов с неструктуривным поражением коронарного
русла: данные регистра РЕКОРД-3

15

Самородская И. В., Барбараш О. Л., Кашталап В. В.,
Старинская М. А.

Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда
в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах

22

Гарганеева А. А., Кужелева Е. А., Александренко В. А.
Популяционное исследование отдаленных исходов
острого инфаркта миокарда в Томске

27

Поликутина О. М., Слепынина Ю. С., Баздырев Е. Д.,
Барбараш О. Л.

Исходы чрескожного коронарного вмешательства
у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST
и сопутствующей хронической обструктивной болезнью
легких

31

Зыков М. В., Кашталап В. В., Быкова И. С., Груздева О. В.,
Каретникова В. Н., Барбараш О. Л.

Применение шкалы GRACE при остром коронарном
синдроме в сочетании с почечной дисфункцией

36

Хафизов Р. Р., Загидуллин Б. И., Лакман И. А.,
Мустафина И. А., Загидуллин Н. Ш.

Топическая диагностика окклюзии одной коронарной
артерии у больных с инфарктом миокарда с подъёмом ST

43

Белая И. Е.

Оптимизация лечения больных с инфарктом миокарда,
сочетанным с неалкогольной жировой болезнью печени

47

Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Ребенкова М. С.,
Кжышковская Ю. Г., Рябов В. В.

CD68 и стабиллин-1 позитивные макрофаги
в постинфарктной регенерации миокарда

56

Erlikh A. D. on behalf of the RECORD-3 working team
Six-month outcomes in acute coronary syndrome patients
included in the registry RECORD-3

*Ryabov V. V., Syrkina A. G., Belokopytova N. V., Markov V. A.,
Erlikh A. D.*

ST elevation acute coronary syndrome in non-obstructive
lesion of coronary arteries: data from the registry RECORD-3

*Samorodskaya I. V., Barbarash O. L., Kashtalap V. V.,
Starinskaya M. A.*

Mortality from myocardial infarction in Russia in the years
2006 and 2015

Garganeeva A. A., Kuzheleva E. A., Aleksandrenko V. A.
Populational study of long term outcomes of acute myocardial
infarction in Tomsk

*Polikutina O. M., Slepynina Yu. S., Bazdyrev E. D.,
Barbarash O. L.*

Outcomes of percutaneous coronary intervention in ST
elevation myocardial infarction and chronic obstructive
pulmonary disease

*Zykov M. V., Kashtalap V. V., Bykova I. S., Gruzdeva O. V.,
Karetnikova V. N., Barbarash O. L.*

Implementation of the GRACE score in acute coronary
syndrome with renal dysfunction

*Khafizov R. R., Zagidullin B. I., Lakman I. A., Mustafina I. A.,
Zagidullin N. Sh.*

Topical diagnostics of single coronary artery occlusion in ST
elevation myocardial infarction patients

Belaya I. E.

Optimization of patients management in myocardial infarction
comorbidity with non-alcoholic fatty liver disease

*Gombozhapova A. E., Rogovskaya Yu. V., Rebenkova M. S.,
Kzhyshkovskaya Yu. G., Ryabov V. V.*

CD68 and stabilin-1 positive macrophages in postinfarction
myocardial regeneration

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Кокорин В. А., Гасанов М., Гордеев И. Г., Грицанчук А. М., Джаиани Н. А., Калининченко Р. М., Кашталап В. В., Копылов Ф. Ю., Косицына И. В., Кылбанова Е. С., Лапина Е. С., Ларюшкина Е. Д., Никаноров В. Н., Хрипун А. В., Якушин С. С.

Качественное определение сердечного белка, связывающего жирные кислоты в ранней дифференциальной диагностике инфаркта миокарда: субанализ российского многоцентрового исследования ИСПОЛИН

Сумин А. Н.

Оценка предтестовой вероятности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: нерешенные вопросы

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Лискова Ю. В., Стадников А. А., Саликова С. П.
Роль гендерных особенностей в ремоделировании миокарда, развитии сердечно-сосудистых осложнений и эффективности фармакотерапии у пациентов с сердечной недостаточностью, подвергшихся кардиохирургическим операциям

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Гавришева Н. А., Алексеева Г. В., Бойко А. И., Панов А. В.
Множественная роль лейкоцитов при ишемической болезни сердца

Кремнева Л. В.

Значение копептина для диагностики инфаркта миокарда

ЮБИЛЕИ

Оганов Рафаэль Гегамович

Говорин Анатолий Васильевич

ИНФОРМАЦИЯ**FOR PRACTITIONER**

62 Kokorin V. A., Gasanov M. Z., Gordeev I. G., Gritsanчук A. M., Dzhaiani N. A., Kalinichenko R. M., Kashtalap V. V., Kopylov F. Yu., Kositsyna I. V., Kylanova E. S., Lapina E. S., Laryushkina E. D., Nikanorov V. N., Khripun A. V., Yakushin S. S.

Qualitative test for the fatty acid binding cardiac protein in early diagnostics of myocardial infarction: subanalysis of russian multi-center study ISPOLIN

68 Sumin A. N.
The assessment of pretest probability in obstructive coronary lesion diagnostics: unresolved issues

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

77 Liskova Yu. V., Stadnikov A. A., Salikova S. P.
Role of gender specifics in myocardial remodelling, cardiovascular complications development and efficacy of pharmacotherapy in heart failure patients after cardiac surgery

LITERATURE REVIEWS

86 Gavrishcheva N. A., Alekseeva G. V., Boyko A. I., Panov A. V.
Multiple role of leucocytes in coronary heart disease

93 Kremneva L. V.
Significance of copeptin in diagnostics of myocardial infarction

JUBILEE

98 Rafael G. Oganov

100 Anatoliy V. Govorin

INFORMATION

102

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>

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Взаимосвязи двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) и сложности поражения коронарных артерий на фоне чрескожного коронарного вмешательства было посвящено исследование американской группы Yeh, et al. (2017). Было включено 11554 пациента из исследования DAPT. “Сложными” стенозами считались следующие: стеноз ствола левой артерии, более двух бляшек в одном сосуде, длина ≥ 30 мм, бифуркационный с боковой ветвью $\geq 2,5$ мм, венозный шунт, бляшка с тромбозом. В результате исследования показано следующее. Частота ишемических событий после вмешательства при сложной анатомии особенно высока в течение 1 года. Преимущества продолжения ДАТ после 12 месяцев одинаковы после вмешательства у лиц со сложной и обычной анатомией стенозов, если не было неблагоприятных событий.

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

Ciccarelli, et al. (2017) сравнили данные ангиографии по стенозам коронарных артерий и показатели фракционного резерва кровотока у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца без реваскуляризации. Включено 607 пациентов. Изучалась оценка фракционного резерва кровотока, а также связанные с сосудами конечные точки (“VOCE”: инфаркт миокарда, экстренная и не-экстренная реваскуляризация, сердечная смерть) в течение 2 лет. Авторы заключают, что у пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца вне реваскуляризации физиология кровотока является более важным фактором естественного течения заболевания, чем анатомия стенозов.

(По данным: *Circulation*, 2017)

Авторы Norckmans, et al. (2017) в лабораторных и клинических условиях выявили перикардиальные клеточные механизмы, включённые в репарацию миокарда после инфаркта. Изучались кластеры В-лимфоидных клеток локально, а также в селезёнке и лимфоцитах. Показано регулирующее значение перикардиальной жировой ткани в регуляции миграции лимфоидных клеток, гранулопоэза и активности дендритических клеток. Удаление жировой ткани перикарда влияло на исходы после инфаркта миокарда.

(По данным: *Circulation*, 2017)

Авторы из США, Австралии и Финляндии (Koskinen, et al., 2017) провели лонгитюдное исследование липидных факторов риска у подростков 12-18 лет (2983 участников) с наблюдением в течение 23,4 лет. Изучались “нелабораторные” факторы риска (избыточный вес, гипертензия, пол, возраст) и лабо-

раторные. Непосредственной мерой конечной точки была толщина комплекса интима-медиа во взрослом возрасте. По результатам исследования ряд факторов, измеренных в подростковом возрасте, оказались независимыми предикторами субклинического атеросклероза во взрослом возрасте. Среди них гипертензия и прегипертензия, избыточная масса тела, высокий и пограничный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, погранично низкий уровень липопротеидов высокой плотности, наличие ожирения.

(По данным: *Circulation*, 2017)

Японские авторы, Toyota, et al. (2017), сравнивали вмешательства на коронарных артериях при многососудистом поражении: одномоментное или стадийное. Включено 2018 пациентов, наблюдение в течение 5 лет. Одномоментно чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) проведено 35% пациентов, последовательное — 65%. Пятилетний суммарный риск не отличался в группах достоверно, однако существенно выше была 30-дневная летальность по всем причинам в группе одномоментного ЧКВ (1,1% и 0,2%, $p=0,009$). Правда, у 11 больных причины смерти не были связаны с самой процедурой, но с предпосылками, существовавшими до неё. После анализа по возрасту, полу, тяжести поражения артерий, болезни почек и сердечной недостаточности также не получено существенных различий. Авторы заключают, что одномоментное и последовательное ЧКВ при многососудистом поражении сравнимы по исходам.

(По данным: *Heart BMJ*, 2017)

Следует ли при ревматической болезни сердца предпочитать восстановление митрального клапана его протезированию? Корейские авторы, Kim, et al. (2017) изучили процедуры вмешательства в данной ситуации у 1731 пациента (1190 женщин), средний возраст 52 года, в период с 1997 по 2015гг. Показано, что восстановление клапана предпочиталось у более молодых больных и чаще при пороке — регургитации. В период наблюдения в среднем 130 месяцев умерло 283 пациента и у 256 были связанные с клапаном осложнения. В итоге, по летальности достоверных различий между группами восстановления и протезирования не было. Но достоверным было преимущество восстановления клапана относительно осложнений: ОР = 0,57, в первую очередь, за счёт геморрагий. Авторы заключают, что восстановление клапана имеет преимущество по частоте клапанных осложнений, хотя и не влияет на летальность.

(По данным: *Heart BMJ*, 2017)

Уважаемые коллеги!

Очередной номер журнала посвящен острому коронарному синдрому (ОКС). Интерес к данной проблеме в последние годы объясняется не только сохраняющимися высокими показателями заболеваемости и смертности, но и появляющимися результатами исследований, демонстрирующих новые возможности в ранней диагностике, риск-стратификации, лечении и профилактике острых коронарных катастроф. Важно отметить, что последние годы знаменуются обновлением основных экспертных российских и международных документов, регламентирующих ведение пациентов с острыми коронарными синдромами.

В представленном номере следует обратить особое внимание на публикации, отражающие результаты регистровых исследований российской популяции пациентов с ОКС. К сожалению, в России такие исследования единичны и в основном сводятся к анализу особенностей течения госпитального периода. С позиции этого важны данные регистра РЕКОРД, объединившего 47 российских центров и представивших неутешительные результаты 6-месячного постгоспитального наблюдения, демонстрировавшего низкие показатели приверженности к терапии. Уникальны данные и Томского регистра острого инфаркта миокарда (Гарганева А. А. с соавторами), представившего результаты

Член-корреспондент РАН, профессор Барбараш Ольга Леонидона
Д.м.н. Эрлих Алексей Дмитриевич



Барбараш О. Л.



Эрлих А. Д.

5-летнего наблюдения за пациентами с инфарктом миокарда.

Особое место в журнале занимают исследования, отражающие проблемы диагностики ОКС — с использованием новых биологических маркеров некроза миокарда, в том числе сердечного белка, связывающего жирные кислоты (Кокорин В. А. с соавторами), а также особенности диагностики ОКС у пациентов с непораженными коронарными артериями (Рябов В. В. с соавторами).

Надеемся, что материалы этого номера журнала будут полезны как практическим врачам, научным сотрудникам, так и студентам медицинских ВУЗов.

ШЕСТИМЕСЯЧНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ВКЛЮЧЁННЫХ В РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР РЕКОРД-3

Эрлих А. Д. от имени всех участников регистра РЕКОРД-3*

Цель. Оценка результатов 6-месячного наблюдения за пациентами с острым коронарным синдромом (ОКС), включённых в российский регистр ОКС РЕКОРД-3.

Материал и методы. В регистр РЕКОРД-3 включались все пациенты с ОКС, госпитализированные в течение 1 месяца (март-апрель 2015г) в 47 центров из 37 российских городов. Наблюдение через 6 месяцев после выписки проводилось в 35 центрах путём телефонных опросов.

Результаты. Среди всех пациентов (n=2370), исходы через 6 месяцев были отслежены у 1433 (64% от всех выписанных). По большинству демографических, анамнестических и клинических характеристик группа пациентов с состоявшимся контактом через 6 месяцев соответствовала тем, у кого этого контакта не было. Частота смертельных исходов, развившихся после выписки из стационара через 6 месяцев от начала ОКС, составила 4,2%, нового инфаркта миокарда (ИМ) — 3,2%, инсульта — 0,7%. Частота комбинированных событий смерть+ИМ, смерть+ИМ+инсульт составила 5,7% и 8,5%, соответственно. Коронарное вмешательство за 6 месяцев было выполнено у 12,0% пациентов (у 2/3 — ЧКВ, у 1/3 — шунтирование). В 19% случаев коронарное вмешательство было срочным. Не было статистически значимых различий по частоте развития неблагоприятных событий и выполнения коронарных вмешательств между пациентами с диагностированным в стационаре ИМ и без него, а также между пациентами с ОКС с подъёмами (ОКcпST) и без подъёмов ST (ОКСбпST), за исключением частоты смертельных исходов: 2,8% при ОКcпST и 5,0% при ОКcбпST (p=0,038). Степень снижения частоты приёма через 6 месяцев назначенных при выписке медикаментов составила 12% для аспирина, 29% для клопидогрела, 33% для тикагрелора, 29% для оральных антикоагулянтов, 28% для иАПФ/БРА, 19% для бета-блокаторов, 21% для статинов.

Заключение. Путём проведения многофакторного регрессионного анализа выявлены независимые предикторы смертельных исходов, развившихся после выписки из стационара через 6 месяцев от начала ОКС.

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 8–14
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-8-14>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, регистр, РЕКОРД-3, отдалённые исходы, приверженность к лечению.

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

Эрлих А. Д. — д.м.н., зав. отделением кардиореанимации.

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

*Список участников регистра РЕКОРД-3: БАРНАУЛ: Рудакова Д., Сукманова Д., Бочарова А., Бубнова Е., Рогачёва К., Гатальский К., Максакова Е., Фролова Ф., Бессонова А., Нечаева Д., Павличенко О., Танана О., Харитоновна Я., Вялова И., Лисоченко А., ВЛАДИМИР: Панин А., Наумчик А.,

Фомин Ю., Саверова Ю., ВОРОНЕЖ: Шевченко И., Будяк В., Елистратова О., Исламов Р., Костюков О., Козьмин М., Сафонов А., Федотов О., Фетисов Е., Филиппских Д., Дмитренко С., Испирьян А., Бородинова И., Ермилова М., Подрезова М., ДИНСКАЯ: Сергачёва И., Баркова А., Денисенко Е., Барков П., ЕЙСК: Костюковец Р., Семенюта Е., Мурашко Е., Щеглова Т., Савенко Д., КАЗАНЬ: Галявич А., Мухаметгатова Д., Балеева Л., КАЛИНИНГРАД: Медведев А., Данилов В., Шарохина Т., КАНАЕВСКАЯ: Жукова А., Рокотянская Е., Белов А., КЕМЕРОВО: Барбараш О., Кашталап В., Тавлуева Е., Печёрина Т., Фёдорова Н., Кочергина А., Чичкова Т., Андрозьянова А., КРАСНОДАР: Космачёва Е., Сокаева З., Макухин В., Круберг Л., Рафф С., Кижватова Н., Прасолова С., Бабаян В., Волощенко М., Гинтер Ю., Веселенко М., Мерзлякова С., КРЫМСК: Матевосян А., Яготина Л., Тигай С., Яцунова А., Ефимкина Л., КУЩЁВКА: Гиниятова М., Терновая С., Москаленко Л., ЛАБИНСК: Исаева Н., Щербинина Е., Русов А., ЛЮБЕРЦЫ: Гинзбург М., Мешкова Е., МОСКВА: Гиляров М., Новикова Н., Чепкий Д., Нестеров А., Константинова Е., Ткаченко К., Козуб А., Семакина С., Тарасенко С., Зацаринная Е., Грачёва Е., НИЖНИЙ НОВГОРОД: Починка И., Ботова С., Гвоздулина М., ОДИНЦОВО: Харченко М., Шарифудинова Д., ОМСК: Ситников Г., Корсаков М., Пивень С., ОРЕНБУРГ: Виноградова О., Захаров С., Дружинина Д., ПАВЛОВСКАЯ: Маркосян М., Захарченко М., Дронова А., Борисов И., ПЕРМЬ: Сыромятников Л., Симончик А., Лапин О., Акулова М., Чижова А., ПОЧИНКИ: Шептунов О., Гагаев А., Быстрова Н., ПСКОВ: Калашников С., Кудряцева О., Шапошников А., Семёнова О., Романова Н., САМАРА: Дупляков Д., Скуратова М., Глинина Е., Ахматова Ю., Лоцманова Е., Габерман О., Данилова Е., Рубаненко О., Андреева С., САНКТ-ПЕТЕРБУРГ: Костенко В., Скородумова Е., Фёдоров А., Сиверина А., СОЧИ: Бочманова Ю., Зыков М., Смагин И., Селиванова Н., Мартиросян Е., СЫЗРАНЬ: Мирошник Е., Якунин А., Мендель Я., Анисимова А., Антонова М., Кузьмина Н., ТАЛЬМЕНКА: Наренкова С., Ковалёва О., ВЫСЕЛКИ: Святенко О., Солоп И., ТАРУСА: Охотин А., Осипов М., Осипов В., ТВЕРЬ: Алексеев Д., Разыграев Р., Шехаб Л., Яковлева М., ТИХОРЕЦК: Свистунов М., Циганет Л., Гончаров В., ТОЛЯТТИ: Пухова А., Карбузов М., ТОМСК: Марков В., Сыркина А., Белокопытова Н., ТУАПСЕ: Киселёв А., Поправко А., УЛАН-УДЭ: Дониорова О., Сульtimiова И., Новокрыщенных О., УСТЬ-ЛАБИНСК: Туник Е., ЧИТА: Ларева Н., Романова Е., Хлуднев С., Маришкина К., Абрамова Л.

АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарография, КБС — коронарная болезнь сердца, НФГ — нефракционированный гепарин, ОКС — острый коронарный синдром, ОКcпST — ОКС без подъёмов ST, ОКcбпST — ОКС с подъёмами сегмента ST, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства.

Рукопись получена 19.03.2017

Рецензия получена 24.03.2017

Принята к публикации 27.03.2017

SIX-MONTH OUTCOMES IN ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS INCLUDED IN THE REGISTRY RECORD-3

Erlikh A. D. on behalf of the RECORD-3* working team

Aim. Evaluation of 6-month observation of acute coronary syndrome (ACS) patients included into the ACS registry RECORD-3.

Material and methods. To the registry RECORD-3, all ACS patients were being included if hospitalized during 1 month in 2015 (march-april) in 47 centers among 37 Russia cities. Follow-up lasted for 6 months with telephone calls, in 35 centers.

Results. Among all participants (n=2370), 6-month outcomes were collected in 1433 (64%). By most demographic, anamnesic and clinical characteristics the group of those failed to collect data was comparable with the others. Frequency of fatal outcomes after discharge in 6 months post ACS was 4,2%, new myocardial infarction (MI) — 3,2%, stroke — 0,7%. Frequency of combination events (death+MI), death+MI+stroke reached 5,7% and 8,5%, respectively. Coronary intervention in 6 months

was done in 12,0% (2/3 underwent PCI, 1/3 — bypass surgery). In 19% cases the intervention was urgent. There were no statistically significant differences by the prevalence of adverse events and bypass surgery among those with diagnosed MI in-patient and non-MI, as between ACS with ST elevation (STEACS) or no (NSTEACS), excluding the prevalence of fatal outcomes: 2,8% in STEACS and 5,0% in NSTEACS ($p=0,038$). The grade of frequency decline of prescribed medication intake by 6 months reached 12% for aspirin, 29% for clopidogrel, 33% for ticagrelor, 29% for oral anticoagulants, 28 for ACEi/ARB, 19% for beta-blockers, 21% for statins.

Conclusion. By multifactorial regression analysis, the independent predictors of fatal outcomes were found, that developed in 6 months post discharge.

Большинство медицинских воздействий на пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) направлено на предотвращение осложнений раннего (госпитального) периода. Однако, даже у тех пациентов, которые выжили ближайшие дни после ОКС и выписались из стационара, частота неблагоприятных событий более позднего периода остаётся высокой [1-3]. В России эта проблема особенно актуальна, так как летальность у пациентов с коронарной болезнью сердца (КБС) у нас значительно выше чем в большинстве развитых стран [4]. При этом, существующая в настоящее время в нашей стране система учёта смертности не позволяет оценить связь смерти от КБС с перенесённым ранее ОКС или особенностями его лечения. Данные регистров ОКС, проводимых в России, также крайне скудны в отношении изучения неблагоприятных событий, развившихся после выписки из стационара.

Цель настоящего анализа состояла в том, чтобы на основании данных российского регистра РЕКОРД-3 оценить частоту неблагоприятных исходов, развившихся после выписки из стационара через 6 месяцев после ОКС и их связь с особенностями раннего периода заболевания.

Материал и методы

Особенности организации регистра РЕКОРД-3, а также критерии включения и невключения были ранее изложены в печати [5].

Регистр ОКС РЕКОРД-3 (как и другие регистры серии РЕКОРД) был независимым наблюдательным исследованием, организованным по инициативе Лаборатории клинической кардиологии ФНКЦ Физико-химической медицины ФМБА, объединившей на добровольной основе всех участников регистра.

В марте-апреле 2015г в каждом участвующем центре на протяжении 1 месяца в регистр включались все последовательно госпитализированные пациенты с подозрением на ОКС.

Данные получены из 47 стационаров (37 городов из 21 региона России), из которых 34% были районными, 30% городскими, а 26% больницами областного, краевого или республиканского подчинения. Возможность выполнить коронарографию (КАГ) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) имели 26 (55%) центров (“инвазивные”).

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 8–14

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-8-14>

Key words: acute coronary syndrome, registry, RECORD-3, long term outcomes, treatment adherence.

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

Через 6 месяцев после начала ОКС путём проведения телефонных опросов самих пациентов или их близких собирались данные о неблагоприятных исходах, развившихся после выписки из стационара (смерть с возможным указанием её причины, новый инфаркт миокарда (ИМ), новый мозговой инсульт, новое значимое по мнению исследователей кровотоечение).

“Отрезными точками” для высокого риска по шкале GRACE в отношении смерти через 6 месяцев было значение 128 баллов, в отношении смерти в стационаре — 140 баллов для ОКС без подъёма сегмента ST (ОКСбпST) и 155 баллов ОКС с подъёмом сегмента ST (ОКСпST) (критерии взяты с сайта http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/grace_risk_table.aspx).

Наличие анемии при поступлении определялось по критериям ВОЗ, то есть, по уровню исходного гемоглобина <130 г/л для мужчин и <120 г/л для женщин.

“Отрезные точки” для уровня глюкозы (>8,0 ммоль/л) и креатинина (>100 мкмоль/л) были получены в анализе ROC-кривой для изучаемой группы как показатели с наилучшим соотношением чувствительности и специфичности.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 и IBM SPSS Statistic 22. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при неправильном распределении показателя использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было менее 5, использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Различия считались статистически достоверными при значениях двустороннего $p < 0,05$. Для выявления факторов, связанных с неблагоприятными событиями, выполнялся однофакторный и многофакторный пошаговый анализ методом логистической регрессии. Изучаемые факторы включались в анализ в дискретном виде. В многофакторный анализ изучаемый показатель попадал в том случае, если

Таблица 1

Сравнение основных демографических, анамнестических и клинических данных у отслеженных и не отслеженных через 6 месяцев пациентов

	Все пациенты (n=2248)	Наблюдение проведено (n=1433)	Наблюдения не было (n=815)	P
Демографические данные				
Женщины, n (%)	861 (38,4)	543 (37,9)	318 (39,2)	0,58
Средний возраст, годы±ст.откл		64,1±11,9	64,2±11,7	0,85
Возраст ≥75 лет, n (%)	514 (22,9)	324 (22,6)	190 (23,3)	0,74
Перенесённые заболевания/состояния, n (%)				
Инфаркт миокарда	741 (33,0)	485 (33,8)	256 (31,4)	0,26
ЧКВ/КШ	257 (11,4)	163 (11,4)	94 (11,5)	0,96
Фибрилляция предсердий	227 (12,3)	185 (12,9)	92 (11,3)	0,29
Сахарный диабет	411 (18,3)	259 (18,1)	153 (18,7)	0,78
Данные на момент поступления в стационар, n (%)				
В "инвазивный" стационар	1637 (72,8)	1103 (77,0)	534 (65,5)	<0,0001
ОКС с подъёмом ST	783 (34,8)	508 (35,5)	275 (33,7)	0,44
Высокий риск смерти в стационаре по шкале GRACE	591 (26,3)	369 (25,8)	222 (27,2)	0,47
Высокий риск смерти через 6 мес. по шкале GRACE	451 (20,1)	289 (20,2)	162 (19,9)	0,91
Класс Killip III и IV	106 (5,4)	60 (4,7)	46 (6,5)	0,11
Повышенный уровень тропонина	870 (51,5)	552 (51,1)	318 (52,3)	0,65
Анемия при поступлении	433 (19,6)	283 (19,9)	150 (19,1)	0,72
Глюкоза сыворотки >8,0 ммоль/л	495 (23,1)	328 (23,8)	167 (21,9)	0,35
Креатинин >100 мкмоль/л	601 (26,7)	365 (25,5)	236 (29,0)	0,08

Сокращения: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КШ — коронарное шунтирование.

Таблица 2

Частота неблагоприятных событий, развившихся после выписки из стационара за 6 месяцев и коронарных вмешательств за это время в зависимости от окончательного диагноза и типа ОКС

	ОКСnST (n=508)	ОКСбнST (n=925)	ОР	95% ДИ	P
Смерть	14 (2,8)*	46 (5,0)*	0,554	0,308-0,998	0,038
Новый ИМ	11 (2,9)	19 (3,4)	0,854	0,411-1,774	0,67
Инсульт	4 (0,8)	6 (0,7)	1,215	0,345-4,286	0,76
Кровотечение	8 (1,6)	6 (0,6)	2,428	0,847-6,959	0,10
Коронарные вмешательства	62 (12,2)	110 (11,9)	1,026	0,767-1,374	0,86
Срочное вмешательство	6 (1,2)	24 (2,6)	0,426	0,189-1,003	0,056
Смерть+ИМ	17 (4,4)	37 (6,5)	0,678	0,387-1,186	0,16
Смерть+ИМ+инсульт	20 (5,3)	40 (7,2)	0,739	0,439-1,245	0,25
Смерть+ИМ+инсульт+срочное вмешательство	25 (6,6)	55 (9,8)	0,672	0,427-1,059	0,079
	Диагноз "ИМ" (n=761)	Диагноз "не ИМ" (n=672)	ОР	95% ДИ	P
Смерть	37 (4,9)	23 (3,4)	1,311	0,780-2,202	0,17
Новый ИМ	21 (3,9)	9 (2,2)	1,725	0,799-3,727	0,15
Инсульт	5 (0,7)	5 (0,8)	0,884	0,257-3,041	0,85
Кровотечение	10 (1,3)	4 (0,6)	2,208	0,696-7,006	0,16
Коронарные вмешательства	90 (11,8)	82 (12,2)	0,969	0,732-1,283	0,83
Срочное вмешательство	12 (1,6)	18 (2,7)	0,595	0,307-1,153	0,12
Смерть+ИМ	38 (7,0)	16 (4,0)	1,756	0,993-3,105	0,067
Смерть+ИМ+инсульт	41 (7,6)	19 (4,8)	1,593	0,939-2,702	0,076
Смерть+ИМ+инсульт+срочное вмешательство	49 (9,1)	31 (7,8)	1,167	0,759-1,796	0,48

Примечания: * — данные в этих столбцах представлены в виде n (%).

Сокращения: ОКСпST — острый коронарный синдром с подъёмом ST, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъёмов ST, ОР — относительный риск, 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда.

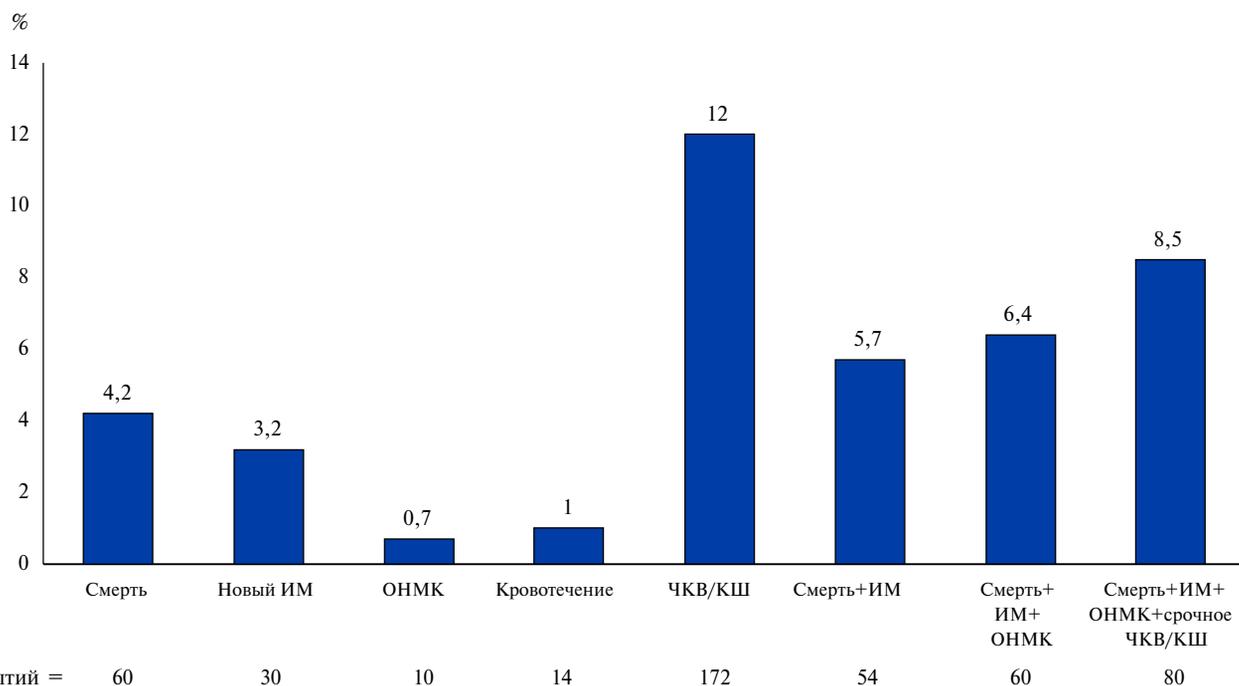


Рис. 1. Частота неблагоприятных событий, развившихся после выписки из стационара через 6 месяцев от начала ОКС и вмешательства, выполненных за это время.

в однофакторном анализе значение p для него было меньше 0,1.

Результаты

В регистр РЕКОРД-3 было включено 2370 пациентов, при этом, в “инвазивных” стационарах – 1718 пациентов (72%). Среди включённых пациентов было 39% женщин. Средний возраст пациентов составлял $64,6 \pm 12,0$ года (минимум – 25 лет, максимум – 94 года). Доля пациентов с ОКСпST составила 37%.

Выписались из стационара или переведены в другой стационар 2248 пациентов (94,9%). Контакт с пациентами через 6 месяцев после начала ОКС проводили врачи в 35 стационарах-участниках регистра (75% от всех стационаров). Из 1918 пациентов, выписанных из этих стационаров, 6-месячный контакт удалось осуществить с 1433 пациентами (74,7% от тех, с кем пытались связаться, и 63,7% от всех выписанных).

Сравнение групп пациентов, у которых проводилось наблюдение через 6 месяцев, с теми, у которых наблюдение не проводилось, по основным демографическим, анамнестическим и клиническим данным представлено в таблице 1.

Частота неблагоприятных событий и коронарных вмешательств через 6 месяцев представлены на рисунке 1 и в таблице 2. Причина смертельных исходов в 72% случаев была напрямую связана с сердечно-сосудистым заболеванием, в 12% была вызвана иной причиной, а ещё в 16% случаях точную причину смерти выяснить не удалось.

У пациентов с окончательным диагнозом “ИМ без подъёма ST” частота смертельных исходов после выписки составила 8,6%, и была достоверно выше, чем у пациентов с “ИМ с подъёмом ST” – 2,8% (ОР 0,32; 95% ДИ 0,17-0,69; $p=0,0031$) и у пациентов с “нестабильной стенокардией” – 3,6% (ОР 0,43; 95% ДИ 0,24-0,75; $p=0,0012$).

Среди коронарных вмешательств ЧКВ были выполнены в 67% случаев, а в 33% – коронарное шунтирование. Срочные вмешательства выполнены в 19%, а плановые – в 81% случаев.

Частота назначения различных препаратов за время госпитализации, при выписке из стационара, а также частота использования препаратов через 6 месяцев после начала ОКС представлена на рисунке 2.

Относительное снижение частоты использования различных медикаментов через 6 месяцев после начала ОКС по отношению к этому показателю во время выписки из стационаров для ацетилсалициловой кислоты (АСК) составило 12% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,85-0,91; $p<0,0001$), для клопидогрела – 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,66-0,76; $p<0,0001$), для тикагрелора – 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,53-0,84; $p=0,0006$), для двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) в целом – 38% (ОР 0,62; 95% ДИ 0,58-0,66), для оральных антикоагулянтов – 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,50-1,02; $p=0,06$), для ингибитора АПФ (иАПФ)/блокатора рецепторов к ангиотензину (БРА) – 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,69-0,76; $p<0,0001$), для бета-блокатора – 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,78-

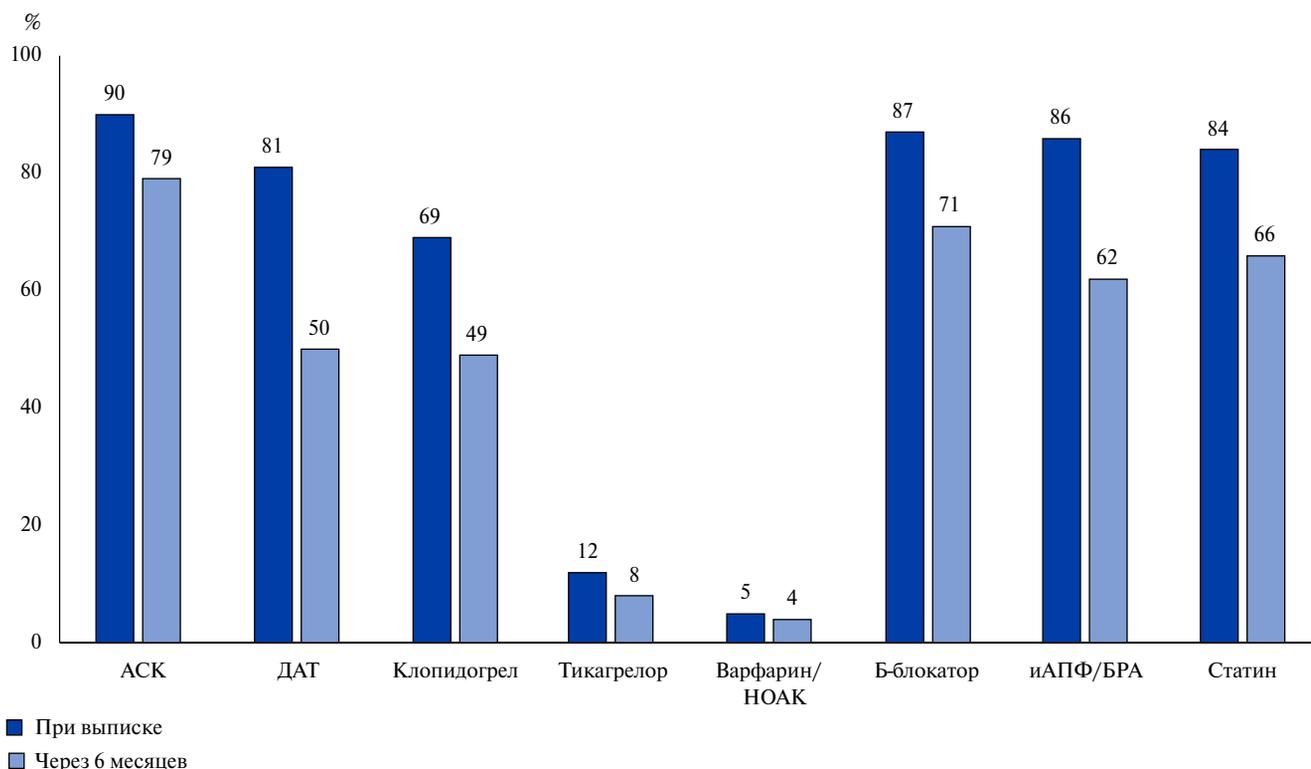


Рис. 2. Частота назначения различных медикаментов при выписке, а также использование их через 6 месяцев от начала ОКС.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, НОАК — новый оральный антикоагулянт, Б-блокатор — бета-адренорецептор, иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину.

Таблица 3

Независимые предикторы смертельных исходов, развившихся после выписки из стационара в течение 6 месяцев от начала ОКС

Фактор	Отношение шансов	95%й доверительный интервал	P
Инсульт за время госпитализации	15,82	1,94-128,77	0,01
Шок за время госпитализации	13,07	3,58-47,70	<0,0001
Не назначена АСК при выписке	4,94	2,09-11,67	<0,0001
Возраст ≥75 лет	3,82	1,65-8,82	0,002
Глюкоза сыворотки >8,0 ммоль/л	2,79	1,43-5,43	0,003
Курение на момент развития ОКС	2,47	1,08-5,66	0,033
Не назначен иАПФ/БРА при выписке	2,43	1,12-5,31	0,025
Высокий риск смерти через 6 месяцев по шкале GRACE	2,34	1,06-5,14	0,034
Лечение в "инвазивном" стационаре	2,33	1,16-4,67	0,017
Креатинин при поступлении >100 мкмоль/л	2,32	1,21-4,45	0,011
Использование НФГ в стационаре	2,07	1,06-4,08	0,034

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ОКС — острый коронарный синдром, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокатор рецептора к ангиотензину, НФГ — нефракционированный гепарин.

0,85; $p < 0,0001$), для статина — 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,74-0,82; $p < 0,0001$).

Для определения факторов, связанных с развитием смертельных исходов развившихся после выписки из стационара за 6 месяцев от начала ОКС, был проведён однофакторный регрессионный анализ, в который были включено около 100 анамнестических и клинических факторов, зарегистрированных

за время лечения в стационаре и при выписке. Те 56 факторов, для которых была выявлена связь со смертельными исходами за 6 месяцев, были включены в многофакторный регрессионный анализ для определения независимых предикторов этого события. Список независимых предикторов смертельных исходов за 6 месяцев от начала ОКС, представлен в таблице 3.

Обсуждение

Актуальность данного материала определяется тем, что фактически отсутствует информация о среднесрочных и отдалённых исходах у пациентов с ОКС, выписанных из российских стационаров (такие данные изредка можно найти для отдельных городов или регионов, но не для более широкой популяции) [6]. Надо отметить, что информация о течении заболевания после выписки из стационара пациента с ОКС имеет очень важное значение по нескольким причинам. Во-первых, сокращение времени пребывания в стационаре, повсеместно происходящее за последнее время, заметно снижает важность оценки госпитальных исходов. И наоборот, именно время после выписки становится определяющим для большинства пациентов. Во-вторых, данные множества наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что риск крупных сердечно-сосудистых осложнений остаётся стабильно высоким длительное время после перенесённого ОКС [2]. В-третьих, данные о лечении, продолжающемся после выписки, являются также важными, так как низкая приверженность к лечению связана с неблагоприятными исходами [7, 8].

Таким образом, представленные данные регистра ОКС РЕКОРД-3, хотя и не могут считаться всеобъемлющими и отражающими ситуацию в российских стационарах в целом (впрочем, такие данные практически невозможно получить), являются очень важными для понимания того, с какой частотой развиваются неблагоприятные события у пациентов, выписанных из стационара, и какое лечение продолжают пациенты через 6 месяцев после ОКС.

До непосредственного обсуждения полученных данных надо отдельно отметить, что далеко не у всех пациентов удалось собрать информацию о лечении и исходах за 6 месяцев после ОКС. Этот недостаток отмечался также в первом регистре серии РЕКОРД, где подобные данные собирались лишь в 39% стационаров-участников и лишь у 43% пациентов [9]. И хотя в РЕКОРДе-3 шестимесячные исходы собирались в 75% стационаров, и “отклик” был у 64% включённых пациентов, эта цифра всё равно достаточно невысока. Впрочем, косвенная проверка репрезентативности, предпринятая в ходе анализа, показала, что по большинству важных клинических параметров группа пациентов, у которых удалось провести 6-месячное наблюдение, не отличалась от группы “потерянных” для наблюдения.

Результаты 6-месячного наблюдения показали, что частота смертельных исходов, как и частота новых ИМ после выписки из стационара, составила 4,2%. Сравнивая этот показатель с теми, которые были выявлены в других исследованиях, надо отметить, что он приблизительно им соответствовал. Так, например, в довольно давнем регистре GRACE, как и в пер-

вом РЕКОРДе 6-месячная смертность составила 4,8% [10], в регистре в Новой Зеландии (2007-2011гг) – 4,3% [11], а в недавнем испанском регистре DIOCLES – 3,8% [12]. Надо отметить, что по сравнению с первым РЕКОРДом и GRACE в РЕКОРДе-3 разница по смертности за 6 месяцев оказалась статистически недостоверной (ОР 0,89; 95% ДИ 0,52-1,53 и ОР 0,87; 95% ДИ 0,67-1,13; соответственно).

В настоящем исследовании, как и во многих предыдущих, было показано, что отдалённые неблагоприятные события после ОКС чаще развиваются у пациентов с ОКСбпСТ, чем с ОКСпСТ. В РЕКОРДе-3 это было справедливо в отношении смертельных исходов, но не других неблагоприятных событий. Было также показано, что частота любых изучаемых событий не была связана с тем, выписался ли пациент с диагнозом “инфаркт миокарда” или с другим диагнозом. Только в том случае, если в анализе учитывался и тип ОКС и диагноз, было выявлено, что пациенты с диагнозом “ИМ без подъёмов ST” через 6 месяцев после выписки погибают значительно чаще, чем пациенты с другими диагнозами. Похожее соотношение было получено и в регистре GRACE, где диагноз “ИМ без подъёмов ST” был связан с большей смертностью через 6 месяцев, чем диагнозы “ИМ с подъёмами ST” и “нестабильная стенокардия”: 6,2%, 4,8% и 4,6%, соответственно [10].

Полученные данные о приверженности к назначенному лечению через 6 месяцев после ОКС показывают, что АСК является препаратом, приём которого сохраняется лучше других. Однако, приём второго компонента ДАТ, преимущественно тикагрелора, сохраняется через 6 месяцев хуже других препаратов. Хотя приверженность к длительному использованию клопидогрела также невысока.

При сравнении этих результатов с данными о приверженности к лечению через 6 месяцев, которые были получены в первом регистре РЕКОРД, можно отметить улучшение приверженности к приёму АСК, бета-блокатора, статина, и ухудшение к приёму клопидогрела.

Отдельного обсуждения требуют выявленные в ходе анализа независимые предикторы смертельных исходов через 6 месяцев после ОКС, развившихся после выписки. Все факторы, отобранные в анализе, можно разделить на несколько групп: а) демографические и анамнестические – пожилой возраст и продолжающееся курение на момент начала ОКС; б) организационный показатель – лечение в “инвазивном” стационаре; в) данные на момент поступления – повышение уровня глюкозы и креатинина; г) осложнения (шок и инсульт), развившиеся в стационаре; д) данные при выписке – высокий риск 6-месячной смерти по шкале GRACE, неназначение АСК и иАПФ/БРА. Каждый из этих параметров хорошо известен как фактор неблагоприятного про-

гноза. Важным (в основном, для валидации данных регистра РЕКОРД-3) является то, что значение шкалы GRACE в исследуемой группе пациентов было независимым фактором плохого прогноза, как раз для 6-месячного исхода.

Другая важная находка — выявление некоторых особенностей лечения в качестве независимых предикторов 6-месячной смерти: использования нефракционированного гепарина (НФГ) в стационаре, неназначения при выписке АСК или иАПФ/БРА. Несомненно, это очень показательно, так как регистр РЕКОРД-3 показал, что НФГ в большинстве случаев использовался в виде подкожного введения (то есть, не так, как этого требуют правила) [5], а АСК важна не только сама по себе, но и как компонент ДАТ, раннее прекращение которой, как хорошо известно по регистру PARIS [13] и другим данным, тесно связано с плохим прогнозом.

Обращает на себя внимание, что среди предикторов 6-месячной смерти нет ни одного показателя, связанного с инвазивным лечением, хотя ассоциация коронарных вмешательств с краткосрочными и отдалёнными исходами несомненна. Но инвазивное лечение только на первый взгляд отсутствует. Так как выполнение ЧКВ в стационаре является одним из составляющих шкалы GRACE, отобранной в нашем анализе в качестве предиктора смерти, можно предположить, что именно это помешало стать инвазивному лечению независимым фактором прогноза.

Ограничения исследования

1. РЕКОРД-3 — относительно небольшое исследование, результаты которого нужно с осторож-

ностью экстраполировать на все российские стационары;

2. В ходе наблюдения была потеряна для контакта значительная доля пациентов;

3. Сбор данных путём телефонных опросов, а не личных контактов, несёт в себе возможное искажение получаемой информации.

Заключение

1. Частота смертельных исходов после выписки из стационара через 6 месяцев от начала ОКС у пациентов, включённых в регистр РЕКОРД-3, составила 4,2%;

2. Доля пациентов, умерших после выписки через 6 месяцев от начала ОКС, была достоверно выше у лиц с диагнозом “ИМ без подъёмов ST”, чем у пациентов с “ИМ с подъёмами ST” и “нестабильной стенокардией”, а доля умерших за этот период пациентов, госпитализированных с ОКСбпST, была достоверно выше по сравнению с пациентами с ОКСпST;

3. Среди основных медикаментов, назначаемых при выписке, наихудшая приверженность к приёму через 6 месяцев после ОКС отмечалась для ДАТ, а наилучшая для АСК, бета-блокатора и статина;

4. Выявлены независимые предикторы развития смертельных исходов через 6 месяцев после выписки: возраст 75 лет и старше, курение до начала ОКС, лечение в “неинвазивном” стационаре, гипергликемия и повышенный уровень креатинина при поступлении, высокий риск смерти через 6 месяцев по шкале GRACE, лечение НФГ, развитие в стационаре инсульта или шока, неназначение АСК или иАПФ/БРА при выписке.

Литература

- Bhatt DL, Eagle K, Ohman M, et al. Comparative determinants of 4-years cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010; 304 (12): 1350-57.
- Nacatani D, Sakata Y, Usami M, et al. Incidence, predictors and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. *Circ J*. 2013; 77 (2): 439-46.
- Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome. Estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004; 291 (22): 2727-33.
- Heart Disease and stroke statistic — 2011 update. A report from American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127: e6-e245.
- Erlikh AD, Gratsiansky NA. RECORD-3. *Kardiologiya*, 2016; 4: 16-24. (In Russ.) Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. от имени участников регистра РЕКОРД-3. *Кардиология*. 2016; 4: 16-24.
- Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Registries in cardiology: their principles, rules and real-world potential. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2013; 12 (1): 4-9. (In Russ.) Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 12 (1): 4-9. DOI:10.15829/1728-8800-2013-1-4-9
- Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25; 166 (17): 1842-7.
- Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007 Jan 10; 29 (2): 177-86.
- Erlikh AD, Gratsiansky NA, on behalf of RECORD registry participants. Six-month results of the Russian independent registry of acute coronary syndromes RECORD. *Kardiologiya*. 2011; 12: 11-6. (In Russ.) Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. от имени участников регистра РЕКОРД. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в Российском регистре РЕКОРД. *Кардиология*. 2011; 12: 11-6.
- Goldberg RJ, Currie K, White K, et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol*. 2004 Feb 1; 93 (3): 288-93.
- Lin A, Devlin G, Lee M, Kerr AJ. Performance of the GRACE score in a New Zealand acute coronary syndrome cohort. *Heart*. 2014 Dec; 100 (24): 1960-6.
- Barrabes JA, Jimenez-Candil J, del Nogal Saez F, et al. Prognosis and management of acute coronary syndrome in Spain in 2012: the DIOCLEX study. *Rev Esp Cardiol*. 2015; 68: 98-106.
- Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013 Nov 23; 382 (9906): 1714-22.

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У ПАЦИЕНТОВ С НЕОБСТРУКТИВНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА: ДАННЫЕ РЕГИСТРА РЕКОРД-3

Рябов В. В.^{1,2,3}, Сыркина А. Г.¹, Белокопытова Н. В.¹, Марков В. А.^{1,2}, Эрлих А. Д.⁴

Цель. Оценить прогноз и основные принципы терапии у больных с нестенозирующим атеросклерозом коронарных артерий (НОКА) в сравнении с группой с обструктивным атеросклерозом коронарных артерий (ОКА).

Материал и методы. Использованы данные регистра острого коронарного синдрома РЕКОРД-3, проводимом в отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ наряду с еще 51 центром Российской Федерации. На основании наличия или отсутствия НОКА пациенты с инфарктом миокарда с подъемом ST, подвергнутые коронарной ангиографии были разделены на две независимые группы: 27 человека с НОКА и 561 человек с ОКА.

Результаты. Существенных различий в портрете больного с НОКА по сравнению с пациентами с ОКА не выявлено. Однако, сердцебиение сопровождало ангинозную боль чаще в группе НОКА.

В группе с НОКА было статистически значимо меньше лиц с диагностически значимым подъемом кардиоспецифических ферментов. Косвенно это указывает на преходящую ишемию миокарда, не всегда завершающуюся некрозом сердечной мышцы, либо на то, что площадь некротизированного миокарда у этих больных невысока.

У больных с НОКА статистически значимо чаще отсутствовали реципрокные изменения на ЭКГ. Конечные точки летальность и развитие новой сердечной недостаточности имели тенденцию к статистически значимому уменьшению по частоте встречаемости у больных с НОКА.

В качестве окончательного диагноза при выписке у больных с НОКА значительно чаще фигурировал любой другой диагноз (включая нестабильную стенокардию и т.д.), но не инфаркт миокарда.

Принципы терапии в стационаре у этих двух групп были идентичны, за исключением более частого назначения больным с НОКА дигидропиридиновых антагонистов кальция. Пациентам с НОКА при выписке реже рекомендовались дезагреганты.

Заключение. Несмотря на то, что прогноз у больных с острым коронарным синдромом с НОКА и чистыми коронарными артериями лучше, чем у пациентов с ОКА, необходимо тщательно анализировать патогенез заболевания в каждом отдельном случае, т.к. именно у данной категории пациентов он представляется наиболее разнообразным. Поскольку у этих больных имеет место сочетание нескольких факторов, необходимо выделение ведущего фактора с более интенсивным воздействием именно в направлении этого фактора.

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 15–21
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-15-21>

Ключевые слова: неструктивный атеросклероз коронарных артерий, MINOCA, инфаркт миокарда с подъемом ST.

¹ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск; ²ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск; ³ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск; ⁴ГУ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия.

Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, в.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, Сыркина А. Г.* — к.м.н., н.с. отделения неотложной кардиологии, Белокопытова Н. В. — к.м.н., н.с. отделения неотложной кардиологии, Марков В. А. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения неотложной кардиологии, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, Эрлих А. Д. — д.м.н., зав. отделением кардиореанимации.

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

БИТ — блок интенсивной терапии, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, КФК-МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы, КШ — коронарное шунтирование, НОКА — нестенозирующий атеросклероз коронарных артерий, ОИМnST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКА — обструктивный атеросклероз КА, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСnST — острый коронарный синдром с подъемом ST, СМП — скорая медицинская помощь, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 09.11.2017

Рецензия получена 13.11.2017

Принята к публикации 20.11.2017

ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME IN NON-OBSTRUCTIVE LESION OF CORONARY ARTERIES: DATA FROM THE REGISTRY RECORD-3

Ryabov V. V.^{1,2,3}, Syrkina A. G.¹, Belokopytova N. V.¹, Markov V. A.^{1,2}, Erlich A. D.⁴

Aim. To evaluate the prognosis and key management issues in patients with non-obstructive atherosclerosis of coronary arteries (NOCA) comparing to the group with obstructive lesion (OCA).

Material and methods. The data used, from the acute coronary syndrome registry RECORD-3, in the emergency cardiology department of Tomsk SRI of Cardiology, together with another 51 center in Russia. Based on the absence of presence of NOCA, patients with ST elevation myocardial infarction, who had undergone coronary arteriography, were selected to two independent groups: 27 with NOCA and 571 with OCA.

Results. There were no significant differences in the clinical portrait of NOCA and OCA patient. However, palpitation followed angina attack in NOCA patients.

In the NOCA, there was significantly lower number of persons with diagnostically relevant raise of cardio specific enzymes. Indirectly, it points on temporary ischemia with no necrosis, or that the area of necrotic myocardium is not large.

In NOCA patients, statistically more significantly were absent reciprocal ECG changes. Endpoints as mortality and novel heart failure development had tendency to statistically more significant decrease of prevalence in NOCA patients.

As final diagnosis at discharge, in NOCA patients more often another diagnosis was mentioned (including unstable angina, etc.), but not myocardial infarction.

The key issues in hospital management of these two groups were identical, except more often prescription of dihydropyridine calcium channel blockers to NOCA patients, and rarer prescription of antiplatelet drugs at discharge.

Conclusion. Regardless the fact that prognosis in ACS with NOCA and intact arteries is better than in OCA, it is necessary to analyze thoroughly pathogenesis of the disease in every case, as in this category of patients especially, it is most heterogenic. As these patients have comorbid factors, it is necessary to select the leading one, and to intensify efforts on this factor directly.

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 15–21

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-15-21>

Key words: non-obstructive atherosclerosis of coronary arteries, MINOCA, ST elevation myocardial infarction.

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of RAS, Tomsk; ²Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk; ³National Research

Tomsk State University, Tomsk; ⁴N.E. Bauman SI City Clinical Hospital № 29, Moscow, Russia.

В настоящее время не вызывает сомнений, что основной патогенеза острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST является не obstructивный (НОКА) или obstructивный атеросклероз коронарных артерий (ОКА), и подавляющее количество рекомендаций по диагностике и лечению посвящено этой группе больных [1, 2]. Однако с течением времени и более широкой доступностью коронароангиографии (КАГ) стало ясно, что существует некоторая часть больных, поступающих в блок интенсивной терапии (БИТ) по скорой медицинской помощи (СМП) с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) с неизменными коронарными артериями (КА), либо с поражением атеросклерозом не более 50% их просвета по данным КАГ. Так, по мнению ряда авторов, доля этих больных варьирует от 5,2% среди перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [3] до 25% среди подвергнутых КАГ [4]. Некоторые авторы считают, что 1-13% от всех пациентов с ИМ — это больные с НОКА [5].

Подавляющее большинство случаев острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМ-пST) протекает классически и имеет привычную всем патогенетическую основу в виде атеросклеротической бляшки, критически суживающей просвет КА [6]. В случае же ОКА или чистых КА патогенез представляется более разнообразным. Считается, что у этих больных может преобладать спастический компонент над тромботическим, либо эти явления протекают синхронно на паритетных началах [7]. Ряд авторов считает, что ведущая роль в патогенезе ИМ принадлежит разрыву атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом, но не ее прогрессивный рост в просвет сосуда [4].

Сам термин ИМ постоянно претерпевает развитие и в последнее время для упрощения взаимодействия в медицинском сообществе появилась аббревиатура, характеризующая некоторый подтип ИМ у больных с не obstructивным поражением коронарного русла —

так называемый MINOCA — Myocardial Infarction in patients with No Obstructive Coronary Artery disease [8].

Также, изучая вопрос развития MINOCA, нельзя не упомянуть о классификации ИМ по типу — в нашем исследовании мы будем рассматривать ИМ только 1-го и 2-го типа, как это следует из таблицы 1 [2].

Очень важным аспектом представляется дальнейшее лечение пациентов, у которых ОКС с подъемом ST (ОКСпST) был подтвержден при наличии НОКА. В частности, дается ли им двойная анти тромботическая терапия? Как долго, если да? Назначаются ли этой группе пациентов статины? Если да, то как долго и в каких дозах?

Различного рода регистры, в том числе регистры ОКС, уже давно проводятся во многих странах наряду с большими многоцентровыми клиническими испытаниями и позволяют получать истинную картину вещей или обзор реальной клинической практики [9].

Таким образом, чтобы изучить проблему ОКС при НОКА было решено привлечь данные отечественного регистра ОКС как носителя большого объема информации. Таким регистром стал РЕКОРД-3, успешно организованный и проведенный под руководством д.м.н. А.Д. Эрлиха и профессора Н.А. Грацианского (Лаборатория клинической кардиологии ФГУ “НИИ Физико-химической медицины Росздрава”, г. Москва) [10].

На основании данных РЕКОРД-3 есть возможность оценить рутинную практику, применяемую в случаях MINOCA, и понять, есть ли отличия от пациентов с ОКА. В частности, каков прогноз у этих больных? Можно ли заранее, еще до проведения КАГ, заподозрить у пациента наличие НОКА?

Цель настоящей работы: попытка составить портрет больного ОКСпST с НОКА в сравнении с пациентами с ОКА. Оценить прогноз у этой группы больных в сравнении с группой ОКА, основные принципы терапии у таких больных.

Таблица 1

Классификация типов инфаркта миокарда

Тип	Характеристика
1	Спонтанный ИМ, обусловленный ишемией миокарда вследствие эрозии и/или надрыва атеросклеротической бляшки
2	ИМ, обусловленный ишемией миокарда вследствие увеличения потребности миокарда в кислороде или ухудшения кровоснабжения, например, в результате спазма коронарных артерий, их эмболии, анемии, аритмии, снижения или повышения артериального давления
3	Внезапная неожиданная сердечная смерть, часто с симптомами возможной ишемии миокарда, сопровождающихся предположительно новыми подъемами ST или новой блокадой ЛНПГ, или признаками свежего тромбоза в КА при ангиографии и/или аутопсии, когда смерть наступает до сдачи анализа крови или в период до появления сердечных биомаркеров в крови
4a	ИМ, связанный с ЧКВ
4b	ИМ, связанный с тромбозом стента по данным ангиографии и/или аутопсии
5	ИМ, связанный с коронарным шунтированием

Материал и методы

Настоящая работа основана на данных регистра ОКС РЕКОРД-3, проводившемся на протяжении года (апрель, 2015 — апрель, 2016гг) в отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ наряду с еще 46 стационарами по всей территории Российской Федерации. Этот регистр курируется профессором Грацианским Н.А. и д.м.н. Эрлихом А.Д., имеющими колоссальный опыт в проведении данных проектов, начиная с РЕКОРД и РЕКОРД-2, в которых также принимал участие наш центр [7, 10, 11].

Исследование является когортным ретроспективным со сплошной выборкой пациентов.

Критериями включения в РЕКОРД-3 были все последовательно госпитализированные в течение 1 мес больные с подозрением на ОКС, поступившие в пределах 24 ч от начала индексного приступа. Исключались больные с ИМ, ассоциированным с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) и аорто-коронарным шунтированием, пациенты, переведенные из другого стационара или ранее уже включенные в данный регистр.

В данной работе нами были проанализированы данные о пациентах отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ и ряда “инвазивных” центров Российской Федерации в рамках Регистра ОКС РЕКОРД-3.

Всего в этом регистре участвовало 2370 пациентов, из них была выделена подгруппа больных с подъемом сегмента ST на ЭКГ, далее из этой подгруппы были вычленены те, кто был пролечен в инвазивных центрах, в т.ч. и в нашем отделении, далее выделены пациенты, подвергнутые КАГ.

В итоге, на основании наличия или отсутствия НОКА пациенты были разделены на две независимые группы: 561 человек с ОКА и 27 человек с НОКА (рис. 1).

В регистре у каждого пациента учитывались многочисленные параметры. А именно — анамнез, включая лекарственный, клиничко-демографическая характеристика, факторы риска ишемической болезни сердца, временные характеристики от начала болевого синдрома до инвазивной процедуры, характер и особенности болевого синдрома, данные ЭКГ, лабораторные и иные диагностические процедуры. Далее тщательно собиралась информация о лечении на всех этапах после обращения пациента в СМП, а также рекомендации при выписке и дальнейший годовой прогноз по выживаемости и конечных точках в виде развития ИМ, мозгового инсульта, процедуры реваскуляризации.

Полученные в результате обработки базы данных регистра фактические материалы в виде качественных и количественных клинических и инструментальных признаков составили компьютерную базу данных.

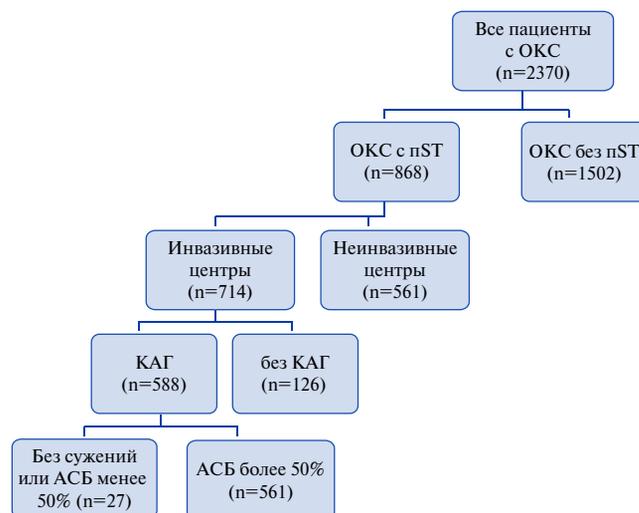


Рис. 1. Схема деления на группы.

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, пST — подъем ST.

Статистический биометрический анализ осуществлялся с использованием пакетов STATISTICA 10.0, StatSoft и MS EXCEL 7.0.

В исследовании применялся анализ таблиц сопряженности, где оценивались значения статистики Пирсона Хи-квадрат (χ^2), достигнутый уровень значимости (p) и фи-коэффициент (ϕ) — показатель силы связи. Вклады в связь дискретных признаков изучали по величине разницы между фактической и ожидаемой частотой событий. В таблицах и тексте качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли в процентах от общего количества больных в группе (n (%)).

Проверка нормальности распределения производилась тремя методами: графическим (с помощью построения “графиков нормального распределения на вероятностной бумаге”), Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилки.

Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде M (Q1:Q4), где M — медиана, Q1 — нижний квартиль, Q4 — верхний квартиль. В связи с ненормальным распределением при анализе количественных признаков применялся непараметрический метод — тест Манна-Уитни.

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. При анализе ряда показателей уровень значимости p принимался равным 0,1, в данном случае речь идет о тенденции к статистически значимому различию между группами сравнения.

Результаты

Доля пациентов с НОКА среди больных ИМпST, подвергнутых КАГ, составила 4,6%.

Средний возраст пациентов в группе НОКА составил 58 (44:64) лет против 61 (53:67) года в группе

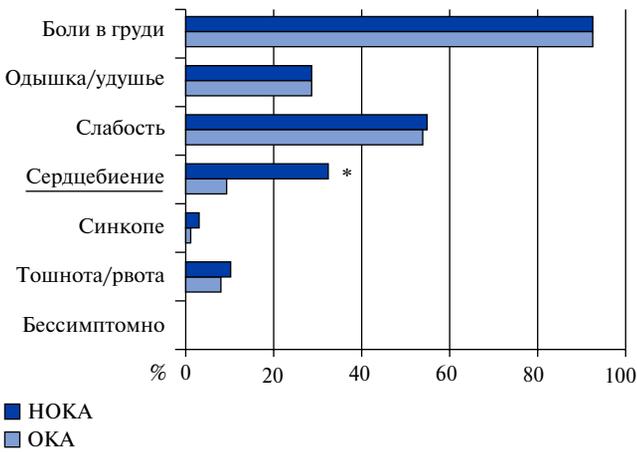


Рис. 2. Характеристика индексного приступа на догоспитальном этапе.
Примечание: * — p менее 0,05.

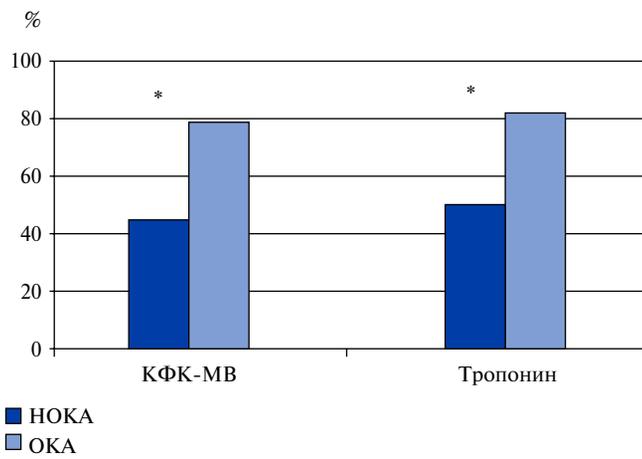


Рис. 3. Межгрупповое сравнение по уровню кардиоспецифических ферментов.
Примечание: * — $p < 0,05$.

с ОКА, $p=0,02$. Количество мужчин, повторных ИМ, стенокардии, хронической сердечной и почечной недостаточности, ОНМК в анамнезе не различались в сравниваемых группах. Такие факторы риска ИБС как артериальная гипертензия, сахарный диабет, отягощенная наследственность, дислипидемия в сравниваемых группах встречались одинаково часто. Клинико-демографические показатели представлены в таблице 2 и 3.

Характер индексного приступа, послужившего поводом для вызова СМП, статистически значимо не отличался в обеих группах, кроме жалобы на сердцебиение. Оно чаще наблюдалось в группе НОКА против группы ОКА — 9 (33,3%) против 57 (10,2%) больных, $p=0,0002$ (рис. 2).

Частота развития острой левожелудочковой недостаточности не различалась в сравниваемых группах (табл. 4).

Элевация сегмента ST в правых грудных отведениях значимо чаще встречалась у пациентов

Таблица 2

Сравнение качественных клинико-демографических показателей обеих групп

Показатели, n (%)	НОКА (n=27)	ОКА (n=561)	p
Мужской пол	20 (74,1)	412 (73,4)	
ИМ в анамнезе	7 (26)	127 (22,6)	
Стенокардия в анамнезе	13 (48,3)	233 (41,6)	
ХСН в анамнезе	3 (33,3)	176 (31,4)	
Артериальная гипертензия	21 (77,8)	441 (78,6)	
ХПН	0 (0)	19 (3,4)	
Мозговой инсульт в анамнезе	0 (0)	27 (4,8)	
Отягощенная наследственность	7 (26)	116 (20,7)	
Фибрилляция предсердий	2 (7,4)	52 (9,3)	
Дислипидемия	3 (11,1)	104 (18,5)	
Курение	6 (22,2)	241 (43)	0,09
Сахарный диабет	5 (18,5)	88 (15,7)	
Периферический атеросклероз	3 (11,1)	65 (11,6)	
Кровотечение в анамнезе	0 (0)	14 (2,5)	

Примечание: пустые ячейки — $p > 0,05$.

Сокращения: ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

Сравнение количественных клинико-демографических показателей обеих групп

Показатели, Me (Q25:Q75)	НОКА (n=27)	ОКА (n=561)	p
Возраст	58 (44:64)	61 (53:67)	0,02
Индекс массы тела	28,3 (24,7:31,8)	27,8 (25,2:31,3)	
Креатинин при поступлении	86 (73:110)	87 (75:99)	
Креатинин максимальный	82 (76,5:108,5)	96 (83:121)	0,03
Глюкоза при поступлении	6,1 (5:7,7)	7,1 (5,8:8,8)	0,02
Глюкоза натощак	5,2 (4,8:6,1)	5,6 (5,1:6,6)	
Гемоглобин при поступлении	151 (134:162)	144 (132:154)	
Гематокрит при поступлении	42,8 (38,2:45,5)	42,4 (39:45,9)	
Тромбоциты	217 (169:285)	217 (141:273)	
Холестерин	4,5 (3,4:6,2)	5 (4,1:6)	
Липопротеины низкой плотности	2,5 (1,8:3,8)	2,9 (2,2:3,8)	

Примечание: пустые ячейки — $p > 0,05$.

Таблица 4

Острая левожелудочковая недостаточность в обеих группах

Показатели, n (%)	НОКА (n=27)	ОКА (n=561)	p
Killip I	22 (81,5)	419 (75,1)	
Killip II	2 (7,4)	36 (6,5)	
Killip III	0 (0)	21 (3,8)	
Killip IV	1 (3,7)	25 (4,5)	

Примечание: пустые ячейки — $p > 0,05$.

с НОКА — 19 (76%) против 238 (44,2%), $p=0,002$. При этом, не было отмечено различий в этих же группах по частоте обнаружения реципрокной депрессии ST — в НОКА 3 (12%) против 79 (14,7%) пациентов с ОКА, p более 0,05 (табл. 5).

Таблица 5

Изменения комплекса QRST, нарушения ритма и проводимости сердца, зафиксированные на ЭКГ исходно у обеих групп

Показатели, n (%)	НОКА (n=27)	ОКА (n=561)	p
Элевация ST по передней стенке ЛЖ	19 (76)	238 (44,2)	0,002
по нижней стенке ЛЖ	5 (20)	266 (49,4)	0,004
по боковой стенке ЛЖ	5 (20)	147 (27,3)	
Депрессия ST по передней стенке ЛЖ	1 (4)	103 (19,1)	0,05
по нижней стенке ЛЖ	3 (12)	79 (14,7)	
по боковой стенке ЛЖ	2 (8)	104 (19,3)	
Отрицательный зубец T	4 (16)	147 (27,3)	
Атриовентрикулярная блокада	0 (0)	14 (2,5)	
Фибрилляция предсердий	1 (3,7)	40 (7,1)	
ЖТ/ФЖ	0 (0)	6 (1,1)	

Примечание: пустые ячейки — $p > 0,05$.

Сокращения: ЖТ/ФЖ — желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, ЛЖ — левый желудочек.

Таблица 7

Лечение антиангинальными препаратами, статинами на различных этапах в группах

Препарат, n (%)	НОКА (n=27)	ОКА (n=561)	p
иАПФ дома	7 (25,9)	135 (24,1)	
иАПФ на ДГЭ	3 (11,1)	57 (10,2)	
иАПФ в первые 24 ч	22 (81,5)	410 (73,9)	
иАПФ после 24 ч	22 (81,5)	453 (81,5)	
иАПФ при выписке	20 (74,1)	457 (82,2)	
БАБ внутривенно на ДГЭ	1 (3,7)	14 (2,5)	
БАБ внутривенно в первые 24 ч	0 (0)	18 (2,3)	
БАБ внутривенно после 24 ч	0 (0)	7 (1,3)	
БАБ перорально дома	9 (33,3)	105 (18,8)	
БАБ перорально на ДГЭ	7 (25,9)	91 (16,3)	
БАБ перорально в первые 24 ч	23 (85,2)	441 (79)	
БАБ перорально после 24 ч	24 (88,9)	489 (87,6)	
БАБ перорально при выписке	20 (74,1)	464 (83,3)	
Статины дома	3 (11,1)	52 (9,3)	
Статины на ДГЭ	3 (11,1)	40 (7,2)	
Статины в первые 24 ч	26 (96,3)	491 (88)	
Статины после 24 ч	26 (96,3)	513 (91,9)	
Статины при выписке	24 (88,9)	499 (89,4)	
Нитраты в первые 24 ч	10 (37)	263 (47,1)	
Нитраты после 24 ч	4 (14,8)	113 (20,3)	
Нитраты при выписке	7 (25,9)	79 (14,2)	0,18
Дигидропиридиновые антагонисты кальция в стационаре	6 (22,2)	47 (8,4)	0,01
Верапамил/дилтиазем в стационаре	1 (3,7)	6 (1,2)	
Вазопрессоры	0 (0)	44 (7,9)	

Примечание: пустые ячейки — $p > 0,05$.

Сокращения: БАБ — бета-адреноблокатор, ДГЭ — догоспитальный этап.

Таблица 6

Тромболизис, антитромбоцитарное и антикоагулянтное лечение в группах

Лечение, n (%)	НОКА (n=27)	ОКА (n=561)	p
Тромболитическая терапия	7 (25,9)	171 (30,5)	
Аспирин дома	11 (40,7)	1332 (23,6)	0,09
Аспирин на ДГЭ	17 (63)	412 (73,8)	
Аспирин в первые 24 ч	25 (92,6)	488 (87,3)	
Аспирин после 24 ч	27 (100)	528 (94,5)	
Аспирин при выписке	21 (77,8)	506 (90,7)	0,09
Клопидогрел дома	1 (3,7)	21 (3,8)	
Клопидогрел на ДГЭ	17 (63)	373 (68,1)	
Клопидогрел в первые 24 ч	19 (70,4)	422 (75,5)	
Клопидогрел после 24 ч	19 (70,4)	426 (76,3)	
Клопидогрел при выписке	16 (59,3)	412 (74)	0,17
Тикагрелор дома	0 (0)	2 (0,4)	
Тикагрелор на ДГЭ	1 (3,7)	23 (4,1)	
Тикагрелор в первые 24 ч	7 (25,9)	111 (19,9)	
Тикагрелор при выписке	1 (3,7)	98 (17,6)	0,14
Гепарин внутривенно в первые 24 ч	12 (44,4)	279 (49,9)	
Гепарин подкожно в первые 24 ч	7 (25,9)	90 (16,1)	
Бивалирудин	1 (3,7)	5 (0,9)	
Фондапаринукс в первые 24 ч	4 (14,8)	39 (7)	
Эноксапарин в первые 24 ч	1 (3,7)	67 (12)	

Примечание: пустые ячейки — $p > 0,05$.

Сокращение: ДГЭ — догоспитальный этап.

Выраженное статистически значимое межгрупповое различие появилось при сравнении уровня кардиоспецифических ферментов. Так, диагностически значимый подъем КФК-МВ значимо реже фиксировался в группе с НОКА — 9 (45%) против 366 (78,9%) пациентов в группе с ОКА, $p=0,0004$. Та же картина наблюдалась при анализе тропонина I. В группе с НОКА повышение его наблюдалось реже, чем в группе с ОКА: 9 (50%) против 383 (82,2%) больных, $p=0,0006$ (рис. 3).

Тромболизис при поступлении в стационар либо на догоспитальном этапе проводился одинаково часто в обеих группах: 7 (25%) против 171 (30,5%), $p > 0,05$.

Назначение таких препаратов, как аспирин, клопидогрел, тикагрелор, нефракционированный гепарин, бивалирудин, фондапаринукс, эноксапарин на догоспитальном и госпитальном этапах не различались (табл. 6). Однако, тенденция к более частому назначению всех трех дезагрегантов в группе с ОКА появилась при анализе назначений при выписке из стационара.

При анализе других групп лекарств, которые получали пациенты, не обнаружено различий по частоте назначений ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторов, статинов, нитратов, верапамила, дилтиазема. В то же время, прием антагонистов кальция нифедипинового ряда преобладал в группе с НОКА перед больными с ОКА: 6 (22,2%) против 47 (8,4%) больных, $p=0,01$ (табл. 7).

Таблица 8
Госпитальный исход больных, поступивших
с ОКСпST и подвергнутых КАГ

Показатели, n (%)	НОКА (n=27)	ОКА (n=561)	p
Госпитальная летальность	0 (0)	36 (6,4)	0,17
Кардиальная причина смерти	0 (0)	35 (97,2)	0,00001
Некардиальная причина смерти	0 (0)	1 (2,8)	
Новая сердечная недостаточность	0 (0)	53 (9,5)	0,1
Отек легких	1 (3,7)	26 (4,7)	
Кардиогенный шок	0 (0)	42 (7,5)	
Тромбозмболия легочной артерии	0 (0)	6 (1,1)	
ЖТ/ФЖ	0 (0)	17(3)	
Остановка кровообращения	0 (0)	34 (6,1)	
Разрыв миокарда	0 (0)	7 (1,25)	
Рецидив ИМ	0 (0)	9 (1,6)	
Мозговой инсульт	1 (3,7)	5 (0,9)	
Кровотечение	0 (0)	12 (2,2)	
Выявлен сахарный диабет	0 (0)	24 (4,4)	
Окончательный диагноз ИМ	12 (44,4)	531 (94,7)	0,0001
Окончательный диагноз нестабильная стенокардия	8 (29,6)	23 (4,1)	0,00001
Окончательный диагноз другой кардиальный	5 (18,5)	3 (0,5)	0,005
Окончательный диагноз другой некардиальный	2 (7,4)	4 (0,7)	0,0007

Примечание: пустые ячейки — $p > 0,05$.

Сокращение: ЖТ/ФЖ — желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков.

Таблица 9

Годовой исход в группах

Исход	НОКА (n=27)	ОКА (n=561)	p
Состоявшийся контакт с пациентом через 12 мес., n (%)	13 (48,1)	264 (47,1)	
Смерть кардиальная	0	3 (1,14)	
Коронарные вмешательства	0	20 (7,6)	
Инфаркт миокарда	0	1 (0,38)	

Примечание: пустые ячейки — $p > 0,05$.

При анализе конечной точки “госпитальная летальность” не было зарегистрировано ни одного смертельного исхода в группе с НОКА, в то время как в группе с ОКА погибло 36 (6,4%) больных. Приблизительно та же картина открылась при анализе новых случаев сердечной недостаточности — не было в группе НОКА против 53 (9,5%) больных в группе с ОКА. При статистической обработке данных получена тенденция к значимому различию по обоим этим показателям — $p = 0,1$ (табл. 8).

Окончательный диагноз ИМ был установлен у 12 (44,4%) больных с НОКА и у 531 (94,7%) больных с ОКА, $p = 0,0001$. Окончательный диагноз нестабильной стенокардии был установлен у 8 (29,6%) больных с НОКА и у 23 (4,1%) больных с ОКА, $p = 0,00001$. С окончательным кардиологическим диагнозом, отличным от ИБС, было выписано 5 (18,5%) больных

с НОКА и 3 (0,5%) больных с ОКА, $p = 0,005$. С окончательным диагнозом, не имеющим отношения к кардиологии, было выписано 2 (7,4%) больных с НОКА и 4 (0,7%) больных с ОКА, $p = 0,0007$.

Проанализировать годовой исход в обеих группах удалось лишь у половины всех изначально включенных пациентов. Не было зарегистрировано смертельных исходов, коронарных вмешательств и ИМ в группе с НОКА, в то время как в группе с ОКА погибло 3 (1,17%) человека, у 20 (7,6%) потребовалась процедура реваскуляризации, у 1 (0,38%) пациента развился ИМ. Статистически значимых различий по этим показателям получено не было (табл. 9).

Обсуждение

Исходя из полученных данных, существенных различий в портрете больного с НОКА не выявлено. Однако, следует отметить, что такой неспецифический симптом как сердцебиение сопровождал ангинозную боль чаще в группе НОКА. Косвенно это может свидетельствовать о дисбалансе вегетативной нервной системы, как это мы видим у пациентов с склонностью к спазмам КА [12].

По клинико-демографическим показателям, кроме того, что группа НОКА более молодая и менее курящая, группы статистически значимо не отличались.

Выраженное статистически значимое отличие появилось при анализе уровня кардиоспецифических ферментов: в группе с НОКА было статистически значимо меньше лиц с диагностическим подъемом уровня ферментов (табл. 6). По нашему мнению, это косвенно указывает на преходящую ишемию миокарда, не всегда завершающуюся некрозом сердечной мышцы, либо на то, что площадь некротизированного миокарда у этих больных небольшая.

По данным ЭКГ, у больных с НОКА статистически значимо чаще отсутствовали реципрокные изменения (табл. 5). По нашему мнению, это было связано с непродолжительным нарушением коронарного кровотока, с коротким временным интервалом окклюзии инфаркт-связанной КА.

Основные биохимические показатели крови существенно не отличались в обеих группах, хотя при поступлении гликемия более выражена в группе ОКА.

Конечные точки летальность и развитие новой сердечной недостаточности имели тенденцию к статистически значимому уменьшению по частоте встречаемости у больных с НОКА.

В качестве окончательного диагноза при выписке у больных с НОКА значительно чаще фигурировал любой другой диагноз (включая нестабильную стенокардию и т.д.), но не ИМ.

В целом, группа с НОКА представляется более благоприятной в отношении прогноза, о чем косвенно можно судить по данным, полученным через 1 год от индексного события.

Мы считаем, что при обнаружении НОКА или чистых КА у больных, перенесших ИМпST, необходимо продолжать диагностический поиск для исключения всех возможных причин ИМ, а именно ИМ 2-го типа. Только при отсутствии этих причин можно делать вывод об ИМ вследствие ИБС. Кроме того, у этой когорты больных возможно выявление некоронарной патологии [13, 14].

Заключение

Существенных различий в портрете больного с НОКА по сравнению с пациентами с ОКА не выявлено.

Литература

1. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2017; 00: 1–66. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117 (2): 296–329.
3. Pitts R, Daugherty SL, Tang F, et al. Optimal secondary prevention medication use in acute myocardial infarction patients with nonobstructive coronary artery disease is modified by management strategy: insights from the TRIUMPH Registry. *Clinical Cardiology* 2017; 1–9.
4. Huang FY, Huang BT, Lv WY, et al. The Prognosis of Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease Versus Normal Arteries Determined by Invasive Coronary Angiography or Computed Tomography Coronary Angiography. *Medicine* 2016; 95 (11): 1–11. <http://www.md-journal.com>
5. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *American Heart Journal* 2009; 158 (4): 688–94. DOI:10.1016/j.ahj.2009.08.004
6. Syrkin AL, Novikova NA, Terekhin SA. Acute coronary syndrome. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. р. 458. (In Russ.) Сыркин А.Л., Новикова Н.А., Терехин С.А. Острый коронарный синдром. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 458 с. ISBN 978-5-8948-1825-2
7. Eriikh AD, Kharchenko MS, Barbarash OL, et al. The degree of adherence of the implementation of the guidelines on acute coronary syndrome in clinical practice in Russian hospitals and outcomes during hospitalization (data of registry RECORD-2). *Kardiologiya* 2013; 1: 14–22. (In Russ.) Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л. и др. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров (данные регистра РЕКОРД-2). *Кардиология* 2013; 1: 14–22.
8. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR et al. ECS working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *European Heart Journal* 2017; 38 (3): 143–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw149
9. Eriikh AD. Acute coronary syndromes registerstypes, characteristics and place in clinical practice. *Vestnik RAMN* 2012; 4:30–9. (In Russ.) Эрлих А.Д. Регистры острых коронарных синдромов — их виды, характеристики и место в клинической практике. *Вестник РАМН* 2012, 4: 30–9.
10. Eriikh AD, Gratsianskii NA on behalf of the RECORD-3 register participants. Russian acute coronary syndrome registry "RECORD-3". Patients characteristics and treatment before discharge from the hospital. *Cardiology* 2016; 4 (56): 16–24. (In Russ.) Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД-3. Российский регистр острого коронарного синдрома "РЕКОРД-3". Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология* 2016, 4 (56): 16–24. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16-24
11. Eriikh AD, Gratsianskii NA and RECORD register participants. RECORD register. Treatment of patients with acute coronary syndromes in hospitals with and without the ability to perform invasive procedures. *Cardiology* 2010; 7: 8–14. (In Russ.) Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных процедур. *Кардиология* 2010, 7: 8–14.
12. Mironova TF, Mironov VA, Tyurin AY. The role of the autonomic nervous system in the formation of acute myocardial infarction. *Vestnik aritmologii* 2005; 39: 53–65. (In Russ.) Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Тюрин А.Ю. Роль вегетативной нервной системы в формировании острого инфаркта миокарда. *Вестник аритмологии* 2005, 39: 53–65.
13. Gombueva SB, Ryabov VV, Shelkovnikova TA. The case of pseudo-coronary type myocarditis with ST segment elevation on the ECG. *Russ J Cardiol* 2016; 11 (139): 95–6. (In Russ.) Гомбоева С.Б., Рябов В.В., Шелковникова Т.А. и др. Случай миокардита псевдокоронарного течения с элевацией сегмента ST на ЭКГ. *Российский кардиологический журнал* 2016, 11 (139): 95–6.
14. Gombueva SB, Ryabov VV, Shelkovnikova TA, et al. The possibilities of magnetic resonance imaging of the heart in the differential diagnosis of acute coronary syndrome in patients with non-obstructive coronary artery atherosclerosis. *Siberian Medical Journal (Tomsk)* 2017; 32 (1): 39–46. (In Russ.) Гомбоева С.Б., Рябов В.В., Шелковникова Т.А. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у пациентов с неструктивным атеросклерозом коронарных артерий. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)* 2017, 32 (1): 39–46.

Однако, такой неспецифический симптом как сердцебиение сопровождал ангинозную боль чаще в группе НОКА.

Несмотря на то, что прогноз у больных ОКС с НОКА и интактными КА лучше, чем у пациентов с ОКА, необходимо тщательно анализировать патогенез заболевания в каждом отдельном случае, т.к. именно у данной категории пациентов он представляется наиболее разнообразным. Поскольку у этих больных имеет место сочетание нескольких факторов, необходимо выделить ведущего фактора с более интенсивным воздействием именно в его направлении.

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ ОТ ИНФАРКТА МИОКАРДА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2006 И 2015 ГОДАХ

Самородская И. В.¹, Барбараш О. Л.^{2,3}, Кашталап В. В.^{2,3}, Старинская М. А.¹

Цель. Сравнение и анализ показателей смертности от инфаркта миокарда (ИМ) (первичного и повторного) в разных возрастных группах в 2006 и 2015 гг в Российской Федерации.

Материал и методы. В исследовании использованы данные официальной статистики Росстата о числе умерших по причинам смерти на основе Краткой номенклатуры причин смерти. Стандартизованные (СПС) и возрастные показатели смертности рассчитывались с помощью программного обеспечения (номер государственной регистрации программы для ЭВМ 216661114); использовался Европейский стандарт. Вычислены абсолютные значения прироста/убыли, определены показатели наглядности.

Результаты. За период 2006-2015 гг СПС от ИМ в целом снизился на 13,91%, СПС от острого ИМ — на 14,3%, от повторного — на 12,82%. Основной вклад в снижение показателя СПС в динамике за 2006-2015 гг вносят пациенты мужского пола с первичным (острым) ИМ. Снижение СПС от ИМ у мужчин отмечено во всех возрастах, у женщин — за исключением возрастных групп 20-29 лет, 80-89 и старше 90 лет. Наиболее выраженное снижение СПС от ИМ в 2015 гг относительно 2006 гг зарегистрировано среди мужчин 20-29 лет (-47,03%), у женщин данной в возрастной группе отмечен прирост СПС почти на треть (+32,28%). Наименьшее снижение СПС наблюдается у мужского населения в возрасте 70-79 лет (-6,60%), у женского — в 30-39 лет (-5,66%).

Заключение. В целом позитивные изменения статистических показателей смертности от ИМ в России за 2006-2015 гг связаны с эффектом как объективных факторов (отражающих успешную реализацию организационных решений по повышению объемов и доступности высокотехнологичной медицинской помощи сердечно-сосудистым больным, улучшению амбулаторно-профилактической помощи, усилению мер профилактики), так и "субъективных" (связанных с определением первоначальной причины смерти и ее кодированием в статистических документах).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, смертность, МКБ-10, Краткая номенклатура причин смерти Росстата, возраст.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ³ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия.

Самородская И. В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории демографических аспектов здоровья населения, Барбараш О. Л. — член-корреспондент Российской академии наук, д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Кашталап В. В.* — д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Старинская М. А. — м.н.с. лаборатории демографических аспектов здоровья населения, врач-психиатр.

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

БСК — болезни системы кровообращения, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИМ — инфаркт миокарда, МКБ-10 — Международная классификация болезней, травм и причин смерти десятого пересмотра, СПС — стандартизованные показатели смертности.

Рукопись получена 15.03.2017
Рецензия получена 16.03.2017
Принята к публикации 27.03.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 22–26
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-22-26>

MORTALITY FROM MYOCARDIAL INFARCTION IN RUSSIA IN THE YEARS 2006 AND 2015

Samorodskaya I. V.¹, Barbarash O. L.^{2,3}, Kashtalap V. V.^{2,3}, Starinskaya M. A.¹

Aim. To compare and analyze the rates of mortality from myocardial infarction (MI), recurrent and first, in various age groups, in the years 2006 and 2015, in Russian Federation.

Material and methods. In the study, the data used from official statistics of Russian Statistics Agency, on the numbers of died due to various death causes, based on the Short Nomenclature of Lethal Causes. Standardized mortality coefficients (SMC), as the age-related, were calculated with original software (State registration software ID 216661114); the European standard was applied. Absolute values of growth/wastage calculated, and the representation values.

Results. During the period 2006-2015 SMC from MI in general declined by 13,91%, SMC from acute MI — by 14,3%, recurrent — by 12,82%. Main impact on the decrease of SMC in dynamics during 2006-2015 do make male patients with primary (acute) MI. Decrease of SMC from MI in males was found in all ages, in women — excluding the groups of 20-29 y.o., 80-89 and ≥90 y.o. The most prominent decrease of SMC from MI in 2015 in relation with 2006 was found among men 20-29 y.o. (-47,03%), and in women of this age group there was increase of SMC by almost a third (+32,28%). Minimal SMC decrease was found in men 70-79 y.o. (-6,60%), in women 30-39 y.o. (-5,66%).

Conclusion. Generally positive changes in statistics of MI mortality in Russia during 2006-2015 y. are related to objective factors (as the successful realization of organizational solutions for the volumes and approachability of high-technology medical care for cardiovascular patients, improvement of outpatient-prevention care, prevention improvement) and "subjective" (related to the primary death cause assignment and coding in statistical documents).

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 22–26
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-22-26>

Key words: myocardial infarction, mortality, ICD-10, Brief nomenclature of the causes of death of the Russian Federal State Statistics Service, age.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ³Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health, Kemerovo, Russia.

Инфаркт миокарда (ИМ) является актуальной проблемой современной медицины, поскольку заболеваемость, инвалидизация и смертность остаются

на высоком уровне в развитых странах [1]. Известно, что по данным официальной статистики в России с 2002 по 2012 гг смертность от болезней системы кро-

вообращения (БСК) снизилась на 18,7%, смертность от ишемической болезни сердца — на 8,3%, при этом смертность от ИМ увеличилась на 7,3% [2]. Экономический ущерб от ИМ и инсультов в России составляет ежегодно до 30 млрд руб. [3]. Вследствие этого значительные организационные и лечебно-профилактические мероприятия на государственном уровне были предприняты именно в отношении улучшения подходов к ведению ИМ.

За 2002-2012гг установлено снижение заболеваемости первичным ИМ на 10,8% до 146,4 случаев на 100 тыс. населения, при этом отмечен рост заболеваемости повторным ИМ на 14,9% до 24,7 случаев на 100 тыс. населения. Такая разнонаправленная динамика заболеваемости привела к увеличению в структуре ИМ доли повторного с 12,8% в 2002г до 15,9% в 2012г [4]. Считается, что показатель смертности от первичного ИМ в большей степени отражает ситуацию со стационарным этапом оказания медицинской помощи при этом заболевании, а показатель смертности от повторного ИМ — с оказанием медицинской помощи на этапе амбулаторной диспансеризации.

В настоящем исследовании за оценочные периоды были взяты 2006 и 2015гг. За указанный период времени национальное здравоохранение претерпело значительные изменения за счет активного внедрения мероприятий в рамках Федеральной сосудистой программы, улучшения показателей диспансеризации взрослого населения, изменения подходов к постановке диагноза ИМ и учету этого диагноза в официальной статистике.

Целью настоящего исследования являлись сравнение и анализ показателей смертности от ИМ (первичного и повторного) в разных возрастных группах в 2006 и 2015гг в Российской Федерации.

Материал и методы

В исследовании использованы представленные по запросу данные Росстата о числе умерших по причинам смерти на основе Краткой номенклатуры причин смерти.

Стандартизованные (СПС) и возрастные показатели смертности рассчитывались с помощью программного обеспечения (номер государственной регистрации программы для ЭВМ 216661114). При расчете СПС использовался Европейский стандарт. Для сравнения показателей в 2006 и 2015гг вычислены абсо-

лютные значения прироста/убыли, определены показатели наглядности.

Рубрики Международной классификации болезней, травм и причин смерти десятого пересмотра (МКБ-10) I21.0-9 соответствуют в Краткой номенклатуре Росстата термину “Острый ИМ”, а рубрики I22.0-9 — термину “Повторный ИМ”.

Результаты

При оценке динамики СПС от ИМ в целом (и острого, и повторного) за период 2006-2015гг определено, что исследуемый показатель снизился на 13,91%, а абсолютная убыль СПС от ИМ среди населения обоих полов составила -5,52, достигая у мужчин значений -10,16, у женщин — -3,18 (табл. 1).

При оценке результатов сравнения показателей СПС отдельно для острого и повторного ИМ определено, что СПС от острого ИМ снизился на 14,3%, от повторного на 12,82%. Абсолютная убыль СПС от острого (первичного ИМ) составила -4,13, преимущественно за счет снижения СПС у мужчин (-7,41), тогда как абсолютная убыль СПС от повторного ИМ не столь убедительная — всего -1,39. При этом у женщин этот показатель не достигает и -1 (табл. 2).

Таким образом, основной вклад в снижение показателя СПС в динамике за 2006-2015гг вносят пациенты мужского пола с первичным (острым) ИМ.

Далее проведен анализ различий по показателям смертности от ИМ в 2006 и 2015гг в зависимости от разделения по возрастным группам (табл. 3). Снижение СПС у мужчин отмечено во всех возрастах, у женщин — за исключением возрастных групп 20-29 лет и старше 80 лет. В целом во всех возрастных группах женщины от ИМ умирали реже мужчин. Рост смертности в пожилом возрасте, вероятно, связан с увеличением продолжительности жизни, совершенствованием подходов к профилактике и лечению ИМ в 2015гг относительно 2006гг. Пик смертности от ИМ и в 2006гг, и в 2015гг как у мужчин, так и у женщин приходится на возрастные группы 70-79 лет, 80-89 лет, 90 лет и старше. Наиболее выраженное снижение СПС от ИМ в 2015гг относительно 2006гг зарегистрировано среди мужчин 20-29 лет (-47,03%), в то время как у женщин в данной в возрастной группе отмечен прирост СПС почти на треть (+32,28%). Наименьшее снижение СПС наблюдается у мужского населения в возрасте 70-79 лет (-6,60%), у женского — в 30-39 лет (-5,66%).

Таблица 1

Сравнение СПС от ИМ в зависимости от пола в 2006 и 2015гг в Российской Федерации

Годы/показатели различий	СПС от ИМ	СПС от ИМ среди мужчин	СПС от ИМ среди женщин
2006г	39,77	62,55	25,50
2015г	34,24	52,39	22,31
Абсолютный прирост/убыль	-5,52	-10,16	-3,18
% прироста/убыли	86,1%	83,8%	87,5%

Таблица 2

Сравнение СПС от острого и повторного ИМ в зависимости от пола в 2006 и 2015гг в Российской Федерации

Годы/показатели различий	СПС от острого ИМ все население	СПС от острого ИМ среди мужчин	СПС от острого ИМ среди женщин	СПС от повторного ИМ все население	СПС от повторного ИМ среди мужчин	СПС от повторного ИМ среди женщин
2006г	28,85	43,00	19,55	10,92	19,55	5,95
2015г	24,73	35,58	17,18	9,52	16,80	5,14
Абсолютный прирост/убыль	-4,13	-7,41	-2,37	-1,40	-2,75	-0,81
% прироста/убыли	85,70%	82,76%	87,87%	87,18%	85,94%	86,36%

Таблица 3

СПС от ИМ в разных возрастных группах в 2006 и 2015гг

Год/возрастной интервал	2006г			2015г			% прироста/убыли все население	% прироста/убыли мужчины	% прироста/убыли женщины
	Смертность все население	Смертность мужчин	Смертность женщин	Смертность все население	Смертность мужчин	Смертность женщин			
20-29	0,61	1,10	0,13	0,38	0,58	0,17	-38,3	-47,03	32,28
30-39	3,46	6,17	0,83	2,85	4,97	0,78	-17,6	-19,52	-5,66
40-49	18,79	34,60	4,38	13,46	24,55	3,19	-28,4	-29,02	-27,23
50-59	55,77	99,81	20,16	41,94	76,00	13,98	-24,8	-23,86	-30,66
60-69	127,82	204,43	79,52	99,79	165,12	56,11	-21,9	-19,23	-29,43
70-79	241,95	326,94	201,75	213,23	305,37	170,75	-11,9	-6,60	-15,37
80-89	337,02	469,33	303,38	360,12	421,07	339,96	6,9	-10,28	12,06
90 и старше	282,07	480,56	249,47	426,41	475,03	415,18	51,2	-1,15	66,43

Обсуждение

Известно, что в странах с постиндустриальной экономикой заболеваемость и смертность от ИМ прогрессивно снижаются в течение последних десятилетий [5]. Значительные успехи в отношении смертности от ИМ были достигнуты и в нашей стране, что подтверждается результатами настоящего исследования (2006-2015гг). Безусловно, этот факт является следствием влияния множества факторов, включая: реализацию Федеральной сосудистой программы, направленной на повышение доступности своевременной высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с острыми коронарными синдромами, что объективно снижает риск летального исхода у этой категории больных [6]; улучшение амбулаторно-профилактической помощи пациентам с факторами риска атеросклероза и его осложнений [7]; повышение информированности населения о жизнеугрожающих заболеваниях сердечно-сосудистой системы и основных этапах самопомощи при развитии таковых.

Для примера, с 2010г Кемеровская область (Кузбасс) принимает участие в Федеральной программе оказания помощи больным с острыми сосудистыми заболеваниями (ИМ и инсультами). В области функционирует два региональных сосудистых центра и 8 первичных сосудистых отделений. В зону охвата региональными и первичными сосудистыми центрами для оказания высокотехнологичной медицинской помощи при ИМ в настоящее время попадает 63,2% взрослого населения области, имеющих возможность получить

своевременную реперфузионную терапию (первичное, либо отсроченное чрескожное коронарное вмешательство). В 2017г планируется открытие еще двух первичных сосудистых отделений в гг. Кемерово и Новокузнецк, что позволит увеличить зону охвата населения сосудистыми центрами до 90%.

В области в течение последних трех лет реализуется проект догоспитальной тромболитической терапии у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, которым невозможно в ранние сроки из-за отдаленного нахождения провести эндоваскулярную реваскуляризацию. Это позволило у 15,1% пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (от общего числа госпитализированных с этим диагнозом больных) провести тромболитическую терапию на догоспитальном этапе.

В 2016г в Кемеровской области 7754 пациентам с патологией сердечно-сосудистой системы (в том числе, перенесшим ИМ) проведено реабилитационное лечение в специализированных отделениях медицинских организаций области. Для сравнения, в 2015г такой вид лечения получили лишь 4120 пациентов региона.

Смертность от БСК в Кузбассе в 2016г снизилась на 5,8% по сравнению с 2015г (с 580,57 на 100 тыс. населения в 2015г, до 547,1 в 2016г). Несмотря на это, показатели смертности от ИМ в Кемеровской области остаются высокими. Так, если до начала реализации в регионе Федеральной программы помощи больным с сосудистой патологией, этот показатель составлял 40,2 на 100 тыс. населения, то в 2014г он снизился 33,2 на 100 тыс. населения, а в 2016г вновь

повысился до 41,9 на 100 тыс. населения. При этом в областном центре (г. Кемерово) показатель смертности от ИМ составил 38,3 на 100 тыс. населения, что отражает эффект большей доступности специализированной стационарной и амбулаторной медицинской помощи для населения столичного города [8].

Таким образом, за последние годы в регионах нашей страны проведены действительно эффективные мероприятия по оптимизации помощи больным с острыми и хроническими сосудистыми заболеваниями на всех этапах, что не могло не отразиться на статистических показателях смертности от ИМ.

С другой стороны, нельзя исключать субъективные факторы, которые также могут влиять на изменения статистических показателей смертности при ИМ в России в течение последних 10 лет. Безусловно, хотелось бы, чтобы они не влияли на позитивное восприятие достигнутых отечественным здравоохранением успехов, однако не сказать о них нельзя.

Так, в последние годы значительно изменились подходы к определению первоначальной причины смерти и ее шифрованию в статистических документах. В настоящее время в субъектах Российской Федерации (по рекомендации Минздрава России) внедряется автоматизированная программа кодирования смерти, содержащая блок выбора первоначальной причины смерти. Согласно данной программе во всех случаях смерти при наличии ИМ у пациентов с сахарным диабетом и онкологическими заболеваниями в качестве первоначальной причины смерти выбираются сахарный диабет или онкологическое заболевание. В то же время в МКБ-10 есть указание, что в записях врача должно быть уже указано, что ИМ явился следствием онкопатологии, сахарного диабета или других причин (reported as due to), и только тогда врач и затем медицинский статистик имеют право кодировать ИМ как осложнение основного заболевания, ставшего причиной смерти пациента. Фактически именно такой подход отражен в третьем универсальном определении ИМ, которое представлено специалистами Европейского кардиологического общества, с ним согласны российские кардиологи и патологоанатомы. Это пояснение МКБ относится к так называемому ИМ II типа, то есть обусловленному ишемическим дисбалансом, связанным с коморбидным состоянием [9].

В то же время, если у умершего пациента по данным аутопсии выявляется наличие осложненной, нестабильной атеросклеротической бляшки коронарной артерии сердца с тромбозом, то ИМ должен рассматриваться как нозологическая форма в составе ИБС (даже в случае наличия таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких или онкопатология). Следует учитывать, что у больного с сахарным диабетом и другими тяжелыми заболеваниями ИМ может быть как I типа (поскольку и диабет, и онкозаболева-

ния и другие могут способствовать коронарному тромбозу), так и II типа, и разграничение этого в клинических условиях не всегда представляется возможным и не всегда проводится. Это влечет за собой необоснованный посмертный диагноз ИМ не как формы ИБС, а как следствие какого-либо фонового заболевания, и именно такой диагноз затем учитывается Росстатом.

Проблема с достоверностью оценки причин смерти существует и в других странах. Так, отмечается, что в отдельных стационарах США до 45,8% смертей указываются некорректно, и авторы даже говорят о “некачественной” статистике в национальном масштабе [10].

Еще одной важной проблемой субъективного характера является существующее на настоящее время расхождение понятий “острого” и “повторного” ИМ при формулировании диагноза и кодировании случаев смерти от ИМ. Согласно МКБ “Острый ИМ” (подрубрики I21.0 — I21.9) — это ИМ давностью (длительностью) до 4 недель (28 суток включительно) или менее от его начала (вне зависимости от места оказания медицинской помощи). В том случае, если через 29 дней с момента возникновения первого ИМ снова развивается ИМ, его регистрируют как еще один острый ИМ (коды I21.0 — I21.9). В связи с этим в диагнозе каждого нового случая ИМ необходимо указывать его дату во избежание путаницы. Если ИМ в любой области миокарда развивается менее, чем через 28 суток от момента первого ИМ (от начала предыдущего инфаркта), то (согласно МКБ) он расценивается как рецидивирующий (в качестве синонима в МКБ используется термин “повторный”).

В России термин “повторный” имеет свои особенности. Согласно устоявшейся клинической практике, выделяют рецидивирующий ИМ (до 4 недель от момента развития острого ИМ) и повторный (острый ИМ, развившийся через 4 недели после острого ИМ). Различия в подходах к трактовке повторного ИМ могут приводить (и скорее всего приводят) к ошибкам шифрования, что отражается на качестве статистических данных. Все вышеперечисленное актуализирует вопрос о целесообразности унификации подходов к определению “повторного” ИМ и формулировке соответствующего диагноза, что, безусловно, в последующем даст дополнительную аналитическую информацию по оценке качества медицинской помощи пациентам, перенесшим острое коронарное событие. Так, по данным настоящего исследования, выявлено, что в группе повторных ИМ снижение смертности с 2006г не столь убедительное, как в группе первичных (острых) ИМ. Это может быть обусловлено как некорректным статистическим учетом, так и недостаточной активностью в отношении диспансеризации пациентов, перенесших ИМ, а также низкой приверженностью как врачей, так и пациентов

к выполнению положений клинических рекомендаций, что было отмечено в работах, посвященных анализу результатов регистра острого коронарного синдрома РЕКОРД [11]. Такая информация особенно ценна для мониторинга и разработки организационных решений с целью дальнейшего снижения смертности от ИМ. Это особенно актуально в связи с тем, что по данным представленного анализа показатели смертности от ИМ в Российской Федерации продолжают оставаться значительно более высокими, чем в странах Европейского Союза.

Еще одинстораживающий факт, выявленный в настоящем исследовании — отсутствие снижения в динамике с 2006 по 2015гг показателей смертности в возрастной группе старше 80 лет и значительное их повышение в группе старше 90 лет. Эти данные обуславливают необходимость большей активности лечебно-диагностической помощи у пациентов с ИМ пожилого и старческого возраста, что уже отмечалось в ранее проведенных исследованиях [12].

Наиболее выраженное снижение СПС от ИМ в 2015гг относительно 2006гг зарегистрировано среди мужчин 20-29 лет (-47,03%), и если здесь различие статистически значимое ($p < 0,0001$), то у женщин данной в возрастной группе отмеченный прирост почти на треть (+32,28%) статистически не значим ($p = 0,9$) и объясняется статистической случайностью в 2006гг по данным Росстата такой диагноз зарегистрирован у 15 умерших женщин, а в 2015гг у 18). Наличие ишемической болезни сердца у молодых женщин трудно объяснить с позиции знаний о патогенезе коронарного атеросклероза и атеротромбоза. В большинстве

российских и зарубежных исследований, посвященных различным аспектам ИМ, отмечено, что у женщин ИМ развивается реже и обычно позже, чем у мужчин. По данным американских авторов, в любом возрасте ИМ у женщин развивается реже, а разница между возрастом развития ИМ у мужчин и женщин составляет 9-10 лет [13]. Результаты отечественных регистровых исследований [14] подтверждают указание на то, что средний возраст женщин с ИМ на 10 лет старше пациентов-мужчин. Можно сказать, что наиболее “уязвимый” возраст для развития ИМ у женщин — старше 70 лет. Таким образом, нельзя с уверенностью говорить о том, что у всех умерших женщин зарегистрирован ИМ 1 типа. Вполне вероятно, что это были случаи ИМ 2 типа (например, на фоне тяжелого сахарного диабета, терминальной хронической почечной недостаточности или других тяжелых заболеваний).

Заключение

С целью ослабления влияния на картину смертности от БСК, и ИМ в частности, “субъективных” факторов (связанных с определением первоначальной причины смерти и ее кодированием в статистических документах), на наш взгляд, целесообразно: а) дальнейшее совершенствование и повсеместное внедрение автоматизированной системы кодирования; б) унификация критериев при установлении клинических диагнозов и использования терминологии профессиональными сообществами и в классификации МКБ; в) усиление мер профилактики в отношении пациентов, перенесших ИМ, особенно, пожилого и старческого возраста.

Литература

- Alter DA. Socioeconomic status and mortality after acute myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144 (2): 55-61.
- Demographic Yearbook of Russia. 2014. Stat.sb.: Rosstat. M. 2014. (In Russ.) Демографический ежегодник России. 2014: Стат.сб.: Росстат. М. 2014.
- Oshhepkova EV. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2001-2006 and ways to reduce it. *Cardiology.* 2009; 2: 63-70. (In Russ.) Ощепкова Е. В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001-2006 гг. и пути к ее снижению. *Кардиология.* 2009; 2: 63-70.
- Bunova SS, Usacheva EV, Zamaikhina OV. The dynamics of myocardial infarction incidence in the regions of the Russian Federation for the 11-year period (2002-2012). Social aspects of public health. 2015; 1: 3. (In Russ.) Бунова С. С., Усачева Е. В., Замахина О. В. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002-2012 гг.). Социальные аспекты здоровья населения. 2015; 1: 3.
- Nikulina NN. Morbidity and Mortality Register from acute coronary artery disease in Russia: problems identified and solutions. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2009; 8 (6). Suppl. 1: 251-2. (In Russ.) Никулина Н. Н. Регистрация заболеваемости и смертности от острых форм ИБС в России: выявленные проблемы и пути их решения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009; 8 (6). Приложение 1: 251-2.
- Erikh AD, Gratsiansky NA. Registry of Acute Coronary Syndromes RECORD. Characteristics of patients and results of Inhospital Treatment. *Kardiologiya.* 2009; 49 (7/8): 4-13. (In Russ.) Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология.* 2009; 49 (7/8): 4-13.
- Boytsov SA. Prevention of noncommunicable diseases in the country: from what to do to how to do. *Preventive Medicine.* 2012; 2: 3-10. (In Russ.) Бойцов С. А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от “что делать” к “как делать”. *Профилактическая медицина.* 2012; 2: 3-10.
- Kryuchkov DV, Artamonova GV. Long-term survival after myocardial infarction. *Kardiologiya.* 2016; 6: 32-5. (In Russ.) Крючков Д. В., Артамонова Г. В. Отдаленная выживаемость после инфаркта миокарда. *Кардиология.* 2016; 6: 32-5.
- Langørgen J, Ebbing M, Iglund J, et al. The universal 2012 definition of myocardial infarction compared to the 2007 definition. *Scand Cardiovasc J.* 2016; 50 (4): 201-5.
- Lloyd J, Jahanpour E, Angell B, et al. Using National Inpatient Death Rates as a Benchmark to Identify Hospitals With Inaccurate Cause of Death Reporting — Missouri, 2009–2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2017; 66 (1): 19-22.
- Erikh AD, Barbarash OL, Kashtalap VV, Gratsiansky NA. On behalf of all participants of the RECORD-3 registry. Compliance with clinical practice guidelines for non ST-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (RECORD-3 Registry data) Complex issues of cardiovascular diseases. 2016; 2: 75-82. (In Russ.) Эрлих А. Д., Барбараш О. Л., Кашталап В. В., Грацианский Н. А. Степень следования клиническим рекомендациям при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы “плохого” лечения (результаты регистра “Рекорд-3”). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016; 2: 75-82.
- Boytsov SA, Samorodskaya IV. Age and sex of the population mortality rates and years of life lost due to premature mortality in the Russian Federation in 2012. The problems of social hygiene, health and medical history. 2014; 2: 20-5. (In Russ.) Бойцов С. А., Самородская И. В. Половозрастные показатели смертности населения и годы жизни, потерянные в результате преждевременной смертности в Российской Федерации в 2012 г. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2014; 2: 20-5.
- Rosengren A, Wallentin L, Gitt KA. Sex, age and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 663-7.
- Erikh AD, Gratsiansky NA on behalf of participants RECORD-3 REGISTERS Registry of Acute Coronary Syndromes “RECORD-3”. Characteristics of Patients and Treatment Until Discharge During Initial Hospitalization. *Kardiologiya.* 2016; 56 (4): 16-24. (In Russ.) Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Российский регистр острого коронарного синдрома “РЕКОРД-3”. Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология.* 2016; 56 (4): 16-24.

ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ИСХОДОВ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В ТОМСКЕ

Гарганеева А. А., Кужелева Е. А., Александренко В. А.

Цель. Изучение отдаленных исходов острого инфаркта миокарда (ИМ) на основании популяционного регистра.

Материал и методы. В исследование включались пациенты, выжившие после перенесенного в 2007г ИМ и зарегистрированные в базе данных Регистра острого ИМ (n=439). Проспективное наблюдение осуществлялось на протяжении 5 лет после индексного события. В случае наступления смертельного исхода анализировались протоколы патологоанатомических исследований и акты судебно-медицинских вскрытий, интервьюировались родственники пациентов, свидетели клинического случая. Для статистической обработки результатов использовалась программа "Statistica" V.10.

Результаты. Летальность пациентов, включенных в исследование, в течение первого года после ИМ составила 11%, через 5 лет наблюдения — 35%. В общей структуре причин летальных исходов преобладали случаи повторного ИМ — 37%. Хроническая ишемическая болезнь сердца фигурировала в качестве причины смерти в 21% случаев, у 2% умерших диагностировалось фатальное острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии стала причиной 5% летальных исходов, у 5% пациентов констатирована внезапная сердечная смерть. Причины, не связанные с патологией сердечно-сосудистой системы, привели к летальным исходам у 17% пациентов.

Заключение. Пациенты, перенесшие ИМ, демонстрируют высокий уровень летальности в течение 5 лет постинфарктного периода. Ведущими причинами летальных исходов в первые 2 года после перенесенного ИМ являются повторные острые коронарные события, острые нарушения мозгового кровообращения, тромбоэмболические осложнения.

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 27–30

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-27-30>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, отдаленный исход, регистр острого инфаркта миокарда.

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

Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Кужелева Е. А.* — к.м.н., н.с. отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Александренко В. А. — ординатор отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): snigireva1209@rambler.ru

ИМ — инфаркт миокарда, РОИМ — регистр острого инфаркта миокарда.

Рукопись получена 09.03.2017

Рецензия получена 26.05.2017

Принята к публикации 30.05.2017

POPULATIONAL STUDY OF LONG TERM OUTCOMES OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN TOMSK

Garganeeva A. A., Kuzheleva E. A., Aleksandrenko V. A.

Aim. To evaluate long term outcomes of acute myocardial infarction (MI), based on the populational registry.

Material and methods. In the study, the survived post-MI patients were included, in the year 2007 registered in database of MI (n=439). Prospective observation was done during 5 years after index event. In the case of fatal outcome the protocols were analyzed, of pathology studies and summaries of forensic autopsies; relatives were interviewed and the witnesses of clinical cases. For statistics, the software "Statistica" V.10 was applied.

Results. Mortality among patients included into the study, was 11% in one year post MI, and 35% at 5 years. In overall structure of the causes of fatal outcomes there were cases of second MI — 37%. Chronic coronary heart disease was found as a cause of death in 21%, and in 2% there was fatal stroke; in 5% pulmonary embolism, and in 5% sudden cardiac death. In 17% causes of death were not related to cardiovascular pathology.

Conclusion. Patients after MI do demonstrate high level of mortality in 5 year outcomes. Leading causes of fatal outcomes during first 2 years are recurrent acute coronary events, acute strokes, thromboembolism.

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 27–30

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-27-30>

Key words: myocardial infarction, long term outcome, myocardial infarction registry.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of RAS, Tomsk, Russia.

Острый инфаркт миокарда (ИМ) на сегодняшний день остается ведущей причиной гибели больных, страдающих сердечно-сосудистой патологией [1]. В современной литературе широко освещены осложнения и исходы данного состояния в острый период заболевания [2–4]. Однако не менее важным является изучение отдаленного прогноза больных, перенесших коронарную катастрофу, в условиях постоянного обновления арсенала используемых диагностических и лечебных подходов к ведению пациентов с острым

ИМ. В России исследования по изучению отдаленной выживаемости больных после перенесенного ИМ единичны [5, 6]. Это связано со значительными трудностями в получении объективной информации, касающейся отдаленных исходов заболевания, поскольку анализ прогноза в селективных выборках больных (пациентов, выписанных из конкретного лечебного учреждения, ограничение исследуемой группы по возрасту, коморбидной патологии) не может обеспечить репрезентативность получаемых

результатов. Для решения данной задачи наиболее приемлемым является использование эпидемиологических программ в качестве основного источника информации и как инструмента, отражающего реальное состояние проблемы в конкретной популяции. Такой эпидемиологической программой является “Регистр острого инфаркта миокарда” (РОИМ), функционирующий в Томске с 1984г. РОИМ содержит информацию обо всех случаях острого ИМ среди жителей г. Томска, получающих медицинскую помощь не только в специализированных центрах, но и в непрофильных стационарах. Кроме этого, важной отличительной особенностью данного Регистра является отсутствие лимита верхнего возрастного предела пациентов, и в анализ включаются все жители города старше 20 лет, что в условиях постарения населения делает получаемую информацию уникальной. Таким образом, целью настоящего исследования явилось изучение отдаленных исходов острого ИМ на основании популяционного регистра.

Материал и методы

Исследование носило популяционный масштаб, который достигался благодаря использованию РОИМ. Регистр представляет собой усовершенствованную информационно-аналитическую базу данных, содержащую подробные сведения обо всех случаях острого ИМ в г. Томске с 1984г и по настоящее время. Современные информационные технологии, используемые для непрерывного и эффективного функционирования РОИМ, также обеспечивают подготовку имеющихся данных для экспорта в программное обеспечение сторонних производителей с целью их дальнейшей обработки, в том числе статистической.

Таким образом, в исследование включались все пациенты, выжившие после перенесенного в 2007г ИМ и зарегистрированные в базе данных РОИМ. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении 5 лет после индексного ИМ (медиана времени наблюдения составила 4 года и 9 месяцев). Для выявления особенностей течения постинфарктного периода, изучались карты проспективного наблюдения РОИМ, амбулаторные карты пациентов, истории болезни и выписки из них при последующих госпитализациях. При отсутствии необходимой медицинской документации осуществлялся активный вызов больных на прием к кардиологу, а также телефонное интервьюирование пациентов и их родственников. В случае наступления смертельного исхода в течение периода наблюдения анализировались протоколы патологоанатомических исследований и акты судебно-медицинских вскрытий, интервьюировались родственники пациентов, свидетели клинического случая.

Для статистической обработки результатов использовалась программа “Statistica” V.10. Описание количественных данных, подчиняющихся нормальному закону распределения (при использовании критерия Шапиро-Уилка), представлено в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$). Сравнение количественных данных в двух независимых выборках, в случае нормального закона распределения, осуществлялось с использованием Т-критерия Стьюдента (t). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин, значимость различий между ними оценивалась на основании критерия Хи-квадрат (χ^2). При проведении множественных попарных сравнений выборки достигнутый в исследовании уровень значимости корректировался с учетом поправки Бонферрони. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

В результате анализа базы данных РОИМ из 1509 больных, зарегистрированных в 2007г, в 848 случаях диагноз острого ИМ был верифицирован на основании стандартных диагностических критериев [7]. Число выживших после перенесенной коронарной катастрофы пациентов составило 533 человека. В структуре общей летальности от острого ИМ доля догоспитальной летальности составила 54% (170 человек), госпитальной — 46% (145 человек).

В числе 533 выживших пациентов было 314 мужчин (59%) и 219 женщин (41%). Женщины были значительно старше мужчин на момент развития острой коронарной недостаточности, их средний возраст составил 71 ± 10 лет, в то время как у мужчин — 61 ± 11 лет ($p < 0,001$). Получить необходимую медицинскую информацию при проспективном 5-летнем наблюдении удалось в отношении 439 человек (82% от всех пациентов, включенных в исследование), из которых 11% больных погибли от сердечно-сосудистых заболеваний или других причин в течение первого года после ИМ, а через пять лет наблюдения доля летальных исходов составила 35% от общего числа пациентов.

На основании анализа всей доступной медицинской документации устанавливалась причина смерти каждого умершего пациента. В общей структуре причин летальных исходов преобладали случаи повторного ИМ — у 57 пациентов (37%). Хроническая ишемическая болезнь сердца фигурировала в патологоанатомических заключениях в качестве причины смерти в 32 случаях (21%), у 3 пациентов (2%) диагностировалось фатальное острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии стала причиной 8 летальных исходов (5%), у 8 пациентов (5%) констатирована внезапная сердечная

смерть. Причины, не связанные с патологией сердечно-сосудистой системы, привели к летальным исходам у 25 пациентов (17%). У 20 человек (13%) узнать причину смерти не удалось (рис. 1).

При анализе времени развития неблагоприятного исхода в течение периода наблюдения выявлено, что три из четырех летальных исходов развивались в первые 3 года после перенесенного ИМ (76,5%; $p < 0,001$), причем независимо от гендерной принадлежности. Каждый третий погибший (32%) умирал в течение первых 12 месяцев постинфарктного периода (рис. 2).

Отдельно были проанализированы причины смерти больных в зависимости от времени, прошедшего от момента ИМ. Выявлено, что доля повторного фатального ИМ была наибольшей в первый год постинфарктного периода и достигала 60% в структуре причин летальных исходов, тогда как в последующие годы значение данного показателя не превышало 38% ($p = 0,04$). Кроме этого, выявлено, что в первые 2 года после перенесенного ИМ сохранялась высокая частота развития тромбоэмболии легочной артерии (до 18,5%) и острого нарушения мозгового кровообращения (до 4,6%). Напротив, частота развития внезапной сердечной смерти увеличивалась с течением времени и достигала максимальных значений в четвертый-пятый годы постинфарктного периода — до 20% ($p = 0,048$ при сравнении частоты внезапной сердечной смерти в первый и четвертый год, с учетом поправки Бонферрони). Частота регистрации хронической ишемической болезни сердца как причины летального исхода с течением времени прогрессивно увеличивалась от 11,6% — в первый год после ИМ до 46,6% — в четвертый год ($p = 0,06$ с учетом поправки Бонферрони) (рис. 3).

Обсуждение

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлен достаточно высокий уровень отдаленной летальности у больных, перенесших ИМ, по сравнению с данными литературы [8, 9]. Объяснить высокий уровень летальности, установленный в результате данного наблюдения, можно исходя из принципов формирования группы исследования, а именно включением в анализ всех больных с подтвержденным ИМ (получающих медицинскую помощь не только в специализированных центрах, но и в непрофильных стационарах), отсутствием в критериях исключения верхней возрастной границы и ограничений по коморбидной патологии, что обеспечивает полученным результатам наибольшую объективность.

Высокая частота развития повторных коронарных событий в течение первого года постинфарктного периода согласуется с данными литературы и объясняется сохраняющейся нестабильностью коронарного кровотока после перенесенной острой

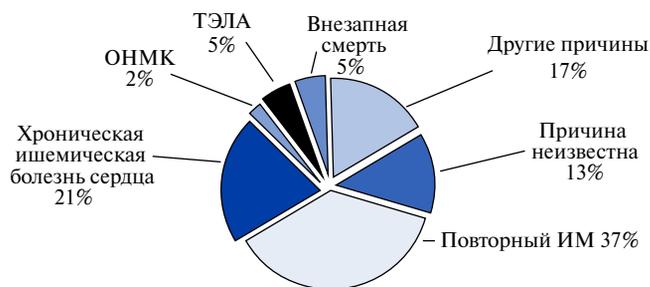


Рис. 1. Причины летальных исходов пациентов, перенесших ИМ, при пятилетнем наблюдении.

Сокращения: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ИМ — инфаркт миокарда.

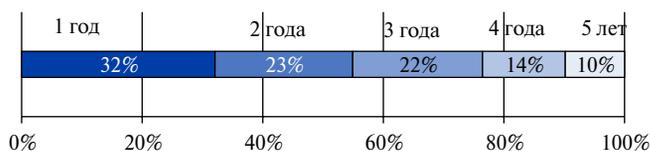


Рис. 2. Распределение умерших больных по времени наступления летального исхода в постинфарктном периоде.

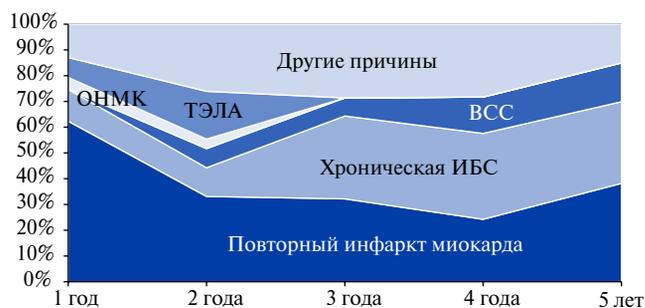


Рис. 3. Структура причин летальных исходов в зависимости от времени их наступления.

Сокращения: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ВСС — внезапная сердечная смерть.

коронарной катастрофы [8, 10]. Вместе с тем, ранее проведенные исследования в этой же когорте больных продемонстрировали очень низкий процент назначения двойной антиагрегантной терапии в остром периоде заболевания и при выписке из стационара — не более 35% пациентов принимали комбинацию аспирина с ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов, что, безусловно, негативно отразилось на течении постинфарктного периода [11]. Кроме этого, согласно полученным данным, в первые 2 года после перенесенной коронарной катастрофы появляется высокий риск развития таких фатальных состояний, как острое нарушение мозгового кровообращения и тромбоэмболия легочной артерии.

Выявленное повышение доли хронической ишемической болезни сердца как причины летального

исхода с течением времени после перенесенного ИМ ожидаемо и также не противоречит современным представлениям о механизмах ремоделирования миокарда после перенесенной коронарной катастрофы [12]. Таким образом, необходима интенсификация и обеспечение непрерывности медикаментозных патогенетических воздействий, а также методов физической реабилитации больных после острой коронарной катастрофы с целью благоприятного влияния на отдаленный прогноз заболевания [13]. В вопросах постоянства медикаментозного лечения требуется помнить о необходимости обеспечения приверженности самих пациентов лекарственной терапии, поскольку уровень приверженности лечению прогрессивно уменьшается с течением времени, прошедшим после ИМ, и не превышает 45% к пятому году наблюдения, что

также приводит к неблагоприятным отдаленным последствиям [14, 15].

Заключение

Пациенты, перенесшие ИМ, демонстрируют очень высокий уровень летальности в течение 5 лет постинфарктного периода. Трое из четырех погибших больных умирают в первые 3 года после перенесенного ИМ. Ведущими причинами летальных исходов в первые 2 года постинфарктного периода являются повторные острые коронарные события, острые нарушения мозгового кровообращения, тромбоэмболические осложнения. Необходимо строгое соблюдение рекомендаций по лечению пациентов, перенесших ИМ, как в первое время после коронарного события, так и в последующие годы, с обеспечением высокого уровня приверженности пациентов назначаемым терапевтическим воздействиям.

Литература

1. National Guidelines for Cardiovascular Prevention. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (6): Suppl. 2. (In Russ.) Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6): Приложение 2.
2. Dolotovskaya PV, Rudnichenko EY, Furman NV, Reshet'ko OV. Pharmacotherapy and Outcomes of Acute ST-elevation Myocardial Infarction — Gender Differences in Real Clinical Practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology; 9 (6): 650-4. (In Russ.) Долотовская П. В., Рудниченко Е. Ю., Фурман Н. В., Решетько О. В. Фармакотерапия и исходы острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST — гендерные различия в реальной клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9 (6): 650-4.
3. Garganeeva AA, Okrugin SA, Borel' KN. Prehospital and In-hospital Lethality from Acute Myocardial Infarction in the City of Tomsk According to the Register of Acute Myocardial Infarction. Kardiologicheskij Vestnik 2014; IX (3): 64-8. (In Russ.) Гарганеева А. А., Округин С. А., Борель К. Н. Догоспитальная и госпитальная летальность от острого инфаркта миокарда в г. Томске по данным Регистра острого инфаркта миокарда. Кардиологический вестник 2014; IX (3): 64-8.
4. Belaya IE, Kolomiets VI, Musaieva EK. Prognostic Markers of the Outcome of the Acute Phase of Myocardial Infarction. Emergency Medicine 2016; 1 (72): 92-7. (In Russ.) Белая И. Е., Коломиец В. И., Мусаева Э. К. Прогностические маркеры исхода острого периода инфаркта миокарда. Медицина неотложных состояний 2016; 1 (72): 92-7.
5. Erlikh AD, Gratsiansky NA. Six Months Results of the Russian Independent Registry of Acute Coronary Syndromes RECORD. Kardiologija 2011; 51 (12): 11-6. (In Russ.) Эрлик А. А., Грацианский Н. А. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в российском регистре РЕКОРД. Кардиология 2011; 51 (12): 11-6.
6. Kruchkov DV, Artamonova GV. Long-Term Survival After Myocardial Infarction. Kardiologija 2016; 6: 32-5. (In Russ.) Крючков Д. В., Артамонова Г. В. Отдаленная выживаемость после инфаркта миокарда. Кардиология 2016; 6: 32-5.
7. ESC Clinical Practice Guidelines. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. Reference European Heart Journal 2012; 33: 2551-67.
8. Martsevich SYu, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. Lyubertsy mortality study (LMS): factors influencing the long-term survival after myocardial infarction. Profilakticheskaya meditsina 2013; 16 (2): 32-8. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Гинзбург М. Л., Кутишенко Н. П. и др. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. Профилактическая медицина 2013; 16 (2): 32-8.
9. Jernberg T, Johanson P, Held C, et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. J Am Med Assoc 2011; 305: 1677-84.
10. National Guidelines for the Treatment of Acute Coronary Syndrome Without ST Elevation on ECG. Cardiovascular Therapy and Prevention 2006; 5: Suppl. 1. (In Russ.) Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST на ЭКГ Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5: Приложение 1.
11. Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Efimova EV, Tukish OV. Drug therapy of patients with myocardial infarction as the most important component of a polyclinic stage of cardiorehabilitation. Cardiosomatiks 2015; 3: 22-6. (In Russ.) Гарганеева А. А., Кужелева Е. А., Ефимова Е. В., Тукиш О. В. Медикаментозная терапия пациентов, перенесших инфаркт миокарда, как важнейшая составляющая поликлинического этапа кардиореабилитации CardioСоматика 2015; 3: 22-6.
12. Datta K, Basak T, Varshney S, et al. Quantitative proteomic changes during post myocardial infarction remodeling reveals altered cardiac metabolism and Desmin aggregation in the infarct region. J Proteomics 2017; 152: 283-99. DOI: 10.1016/j.jprot.2016.11.017
13. Aronov DM, Bubnova MG, Barbarash OL, et al. Acute myocardial infarction with ST-elevation of the electrocardiogram: rehabilitation and secondary prevention: Russian clinical guidelines. Cardiosomatics 2014; Suppl. 1. (In Russ.) Аронов Д. М., Бубнова М. Г., Барбараш О. Л. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. КардиоСоматика 2014: Приложение 1.
14. Kuzheleva EA, Borel' KN, Garganeeva AA. Low Adherence to Treatment After Myocardial Infarction: Causes and Ways of Adjustment Considering Psycho-Emotional State of Patients. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2016; 12 (3): 291-5. (In Russ.) Кужелева Е. А., Борель К. Н., Гарганеева А. А. Низкая приверженность лечению после перенесенного инфаркта миокарда: причины и способы коррекции с учетом психоэмоционального состояния пациентов Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016; 12 (3): 291-5.
15. Konradi AO. Increased compliance — a way to success in the treatment of cardiac patients. Spravochnik poliklinicheskogo vracha 2010; 7: 20-4. (In Russ.) Конради А. О. Повышение приверженности терапии — путь к успеху в лечении кардиологических больных. Справочник поликлинического врача 2010; 7: 20-4.

ИСХОДЫ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Поликутина О. М., Слепынина Ю. С., Баздырев Е. Д., Барбараш О. Л.

Цель. Оценить влияние сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на прогноз больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМnST) и выполненным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) в остром периоде.

Материал и методы. В исследование включено 529 пациентов с ИМnST, мужчин — 343 (64,8%), госпитализированных в течение 24 часов от развития инфаркта миокарда (ИМ). 1-ю группу составили пациенты с диагностированной ранее ХОБЛ — 65 человек (12,3%), 2-ю — пациенты без ХОБЛ — 464 человека (87,7%). ЧКВ подверглись 46,2% больных с ХОБЛ и 47,8% без ХОБЛ.

Результаты. В течение года после ИМ в группе с сопутствующей ХОБЛ чаще регистрировались прогрессирование стенокардии, декомпенсация ХСН и все несмертельные конечные точки ($p=0,0022$). Наличие ХОБЛ у пациентов с выполненным ЧКВ в 3,5 раза увеличивало риск развития комбинированных конечных точек (95% ДИ 1,5-8,1; $p=0,0031$).

Заключение. Пациенты с коморбидной сердечно-легочной патологией требуют особого контроля на амбулаторном этапе после проведения реваскуляризации миокарда.

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 31–35

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-31-35>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, чрескожное коронарное вмешательство.

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

Поликутина О. М.* — д.м.н., зав. лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов, Слепынина Ю. С. — к.м.н., с.н.с. лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов, Баздырев Е. Д. — к.м.н., с.н.с. лаборатории нейро-сосудистой патологии, Барбараш О. Л. — чл.-корр. РАН, директор.

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

АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 16.05.2017

Рецензия получена 17.08.2017

Принята к публикации 02.09.2017

OUTCOMES OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Polikutina O. M., Slepynina Yu. S., Bazdyrev E. D., Barbarash O. L.

Aim. To evaluate the influence of comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on the prognosis of ST elevation myocardial infarction patients (STEMI) underwent percutaneous coronary intervention (PCI) during acute phase.

Material and methods. In the study, 529 STEMI patients included, males — 343 (64,8%), hospitalized during 24 hours from MI onset. Group 1 consisted of patients previously diagnosed with COPD — 65 (12,3%), group 2 — non-COPD — 464 (87,7%). PCI was done for 46,2% COPD and 47,8% non-COPD patients.

Results. During one year post MI in the group of comorbid COPD, there was more common angina progression, decompensation of CHF and all non-fatal endpoint ($p=0,0022$). Presence of COPD in PCI patients increased 3,5 times the risk of combination endpoints (95% CI 1,5-8,1; $p=0,0031$).

Conclusion. Patients with cardiopulmonary comorbidity require special control at outpatient stage after myocardial revascularization.

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 31–35

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-31-35>

Key words: myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, percutaneous coronary intervention.

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

В последние годы значительно возросло число публикаций, оценивающих клинические исходы коморбидной патологии — ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1–5], имеются указания об ассоциации ХОБЛ с увеличением риска смертности от сердечно-сосудистых причин при выполнении аорто-коронарного шунтирования (АКШ) [6, 7]. В то же время остается небольшим число исследований, оценивающих эффективность и исходы чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с сопутствующей ХОБЛ в сравнении с общей

популяцией. Более того, существующие рекомендации по профилактике, лечению и реваскуляризации при ИБС, по сути, игнорируют это сопутствующее заболевание, за исключением тех аспектов, когда идет речь о назначении β -блокаторов. Данная проблема приобретает особую актуальность в последние годы, поскольку ЧКВ становится приоритетным способом реваскуляризации миокарда, а число больных с коморбидной патологией неуклонно возрастает.

Целью настоящего исследования явилась оценка роли ХОБЛ в прогнозе пациентов с инфарктом мио-

карда с подъемом сегмента ST (ИМпST) и выполненным ЧКВ в остром периоде.

Материал и методы

Регистровое исследование выполнено на базе МБУЗ “Кемеровский кардиологический диспансер” и ФГБНУ “НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний” в 2009-2010гг. Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом. Обязательным условием включения пациента в исследование явилось подписанное им информированное согласие на участие в исследовании.

Критерий включения: наличие ИМпST в пределах 24 часов до поступления в клинику без возрастных ограничений. В исследование не включали пациентов с ИМпST, который явился осложнением ЧКВ или коронарного шунтирования, больных с тяжелой сопутствующей патологией.

В исследование включено 529 пациентов с ИМпST, мужчин — 343 (64,8%), женщин — 186 (35,2%). Средний возраст составил 63 (55-73) лет. Все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты с диагностированной ранее ХОБЛ — 65 человек (12,3%), во 2-ю группу — пациенты без ХОБЛ — 464 человека (87,7%). Диагноз ХОБЛ верифицировался на основании заключений в медицинской амбулаторной документации. Из 65 больных 54 (83%) имели легкую и среднюю степени тяжести заболевания.

Группы пациентов с ИМпST с наличием и отсутствием ХОБЛ были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим характеристикам. Лечение ИМпST также не имело значимых различий в обеих группах.

Всем больным проводились стандартные исследования, включая анализ демографических, анамнестических, клинических данных, электрокардиографическое исследование, эхокардиография. Коронароангиография выполнена у 41 (63,1%) пациента с ИМпST с сопутствующей ХОБЛ и у 323 (69,6%) пациентов без ХОБЛ ($p=0,286$).

Через 1 год от начала наблюдения оценивали конечные точки — смерть, развитие повторного инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), прогрессирование стенокардии, декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН), повторные экстренные реваскуляризации. Наличие любого из указанных событий расценивалось как неблагоприятный годовой прогноз.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0. Для проверки характера распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро-Уилка. Так как распределение исследуемых количественных признаков отличалось от нормального, результаты

представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me, 25-й и 75-й процентиля). Для сравнения количественных признаков между двумя независимыми группами применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни; для сравнения соотношения (анализа частот) встречаемости признаков в независимых группах — критерий Пирсона χ^2 или точный критерий Фишера. Рассчитан показатель отношения шансов и его 95% доверительный интервал. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Частота выполнения эндоваскулярного вмешательства по поводу индексного ИМпST в обеих группах была сопоставима — ЧКВ подверглись 30 (46,2%) больных с ХОБЛ и 222 (47,8%) без ХОБЛ, ($p=0,7982$).

Пациенты без проведения реваскуляризации в обеих группах характеризовались более старшим возрастом, среди них было больше лиц с перенесенным ранее ИМ, ХСН в анамнезе, артериальной гипертензией (АГ), повышенным индексом массы тела и более низкими значениями фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ, %).

Больные ИМпST с сопутствующей ХОБЛ и без таковой не имели значимых различий по основным клинико-анамнестическим характеристикам: средний возраст — 61 (53-69) и 58 (50-64) лет, соответственно, ($p=0,1044$); ФВ ЛЖ — 50% (41-60%) и 51% (46-57%), ($p=0,2944$), а также по степени выраженности острой сердечной недостаточности ($\chi^2=5,88$, $p=0,1174$).

Анализ всех случаев летальных исходов в период стационарного лечения ИМ показал большую их частоту у пациентов без проведенного ЧКВ — 47 (16,9%) случаев против 11 (4,4%), ($p<0,001$).

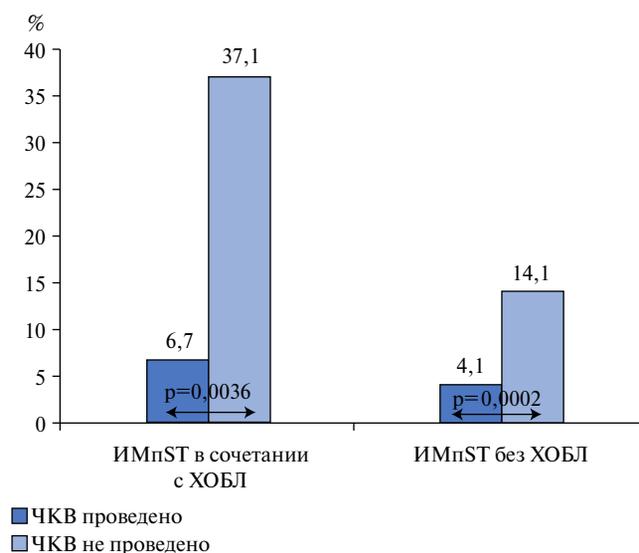


Рис. 1. Госпитальная летальность у пациентов с ИМпST с наличием и отсутствием ХОБЛ в зависимости от проведения ЧКВ.

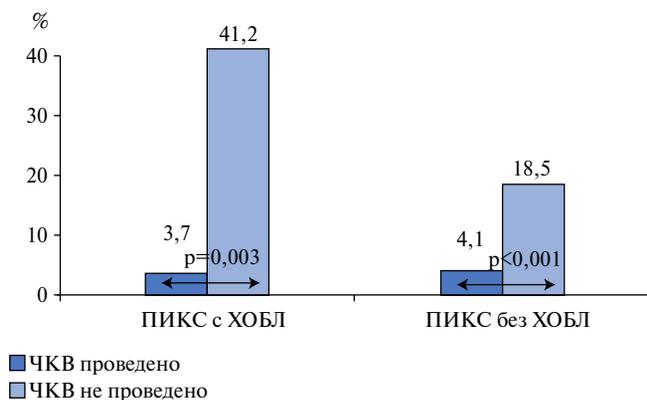


Рис. 2. Смертельные исходы в течение года у пациентов с ИМпСТ с наличием и отсутствием ХОБЛ в зависимости от проведения ЧКВ.

При сравнении госпитальной летальности не выявлено значимых различий между группами с проведенным ЧКВ у больных ХОБЛ и без таковой ($p=0,5109$). При этом госпитальная летальность у пациентов с ХОБЛ и выполненным ЧКВ оказалась в 6 раз меньше ($p=0,0036$), а у пациентов без патологии легких в 3,5 раза меньше ($p=0,0002$) по сравнению с соответствующими подгруппами без проведенного эндоваскулярного вмешательства (рис. 1).

В группе с сопутствующей ХОБЛ и выполненным ЧКВ в течение года после ИМ чаще регистрировались комбинированные конечные точки ($p=0,0022$). У этих больных значимо чаще наблюдались прогрессирование стенокардии, декомпенсация ХСН и все несмертельные конечные точки (табл. 1).

Далее было установлено, что наличие ХОБЛ у пациентов с проведенным ЧКВ увеличивало риск развития комбинированных конечных точек в течение года после ИМ в 3,5 раза (95% ДИ 1,5-8,1; $p=0,0031$), что позволяет отнести пациентов с данной коморбидной патологией в группу повышенного риска развития неблагоприятного отдаленного прогноза.

Через год после ИМ наибольшее число летальных исходов зарегистрировано среди больных ХОБЛ без проведенного ЧКВ по сравнению с больными без патологии легких также без выполнения ЧКВ — 7 (41,2%) случаев против 31 (18,5%), ($p=0,0271$), а также в сравнении с пациентами с ХОБЛ и выполненным ЧКВ — 7 (41,2%) случаев против 1 (3,7%), ($p=0,003$) (рис. 2).

Все несмертельные конечные точки в течение года в группе без эндоваскулярного вмешательства, напротив, в 2,6 раза чаще отмечены среди пациентов без сопутствующей ХОБЛ (табл. 2).

Анализ проведения повторных эндоваскулярных вмешательств в течение года показал значимо большее количество экстренных ЧКВ у пациентов с ХОБЛ, не подвергнутых реваскуляризации на стационарном этапе лечения индексного инфаркта мио-

Таблица 1

Реализация конечных точек в течение года у больных ИМпСТ с проведенным ЧКВ в зависимости от наличия ХОБЛ

Показатели	Пациенты с ИМпСТ с ХОБЛ n=27	Пациенты с ИМпСТ без ХОБЛ n=172	p
Комбинированные конечные точки, n (%)	13 (48,2)	36 (20,9)	0,0022
Смерть, n (%)	1 (3,7)	7 (4,1)	0,9282
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	4 (14,8)	19 (11,1)	0,5691
ОНМК, n (%)	0	2 (1,2)	0,5711
Прогрессирующая стенокардия, n (%)	7 (25,9)	16 (9,3)	0,0131
Декомпенсация ХСН, n (%)	10 (37)	16 (9,3)	0,0001
Несмертельные конечные точки, n (%)	12 (44,4)	29 (16,9)	0,0009

Таблица 2

Реализация конечных точек в течение 1 года у больных ИМпСТ без проведенного ЧКВ в зависимости от наличия ХОБЛ

Показатели	Пациенты с ИМпСТ с ХОБЛ n=17	Пациенты с ИМпСТ без ХОБЛ n=168	p
Комбинированные конечные точки, n (%)	9 (52,9)	81 (48,2)	0,7102
Смерть, n (%)	7 (41,2)	31 (18,5)	0,0271
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	5 (29,4)	45 (26,8)	0,8162
ОНМК, n (%)	1 (5,8)	6 (3,6)	0,5815
Прогрессирующая стенокардия, n (%)	2 (11,8)	36 (21,4)	0,3515
Декомпенсация ХСН, n (%)	4 (23,5)	40 (23,8)	0,9779
Несмертельные конечные точки, n (%)	2 (11,8)	50 (29,8)	0,2922

Таблица 3

Процедуры ЧКВ и АКШ в течение 1 года у больных ИМпСТ с проведенным ЧКВ во время индексной госпитализации в зависимости от наличия ХОБЛ

Показатели	Пациенты с ИМпСТ с ХОБЛ n=27	Пациенты с ИМпСТ без ХОБЛ n=172	p
ЧКВ экстренные, n (%)	2 (7,4)	10 (5,8)	0,7455
ЧКВ плановые, n (%)	2 (7,4)	28 (16,3)	0,2103
АКШ, n (%)	4 (14,8)	26 (15,1)	0,9677

карда. АКШ в течение года после ИМ выполнялось с сопоставимой частотой в обеих группах (табл. 3, 4).

При выписке из стационара пациенты с ХОБЛ и проведенным ЧКВ несколько реже получали пре-

Таблица 4
Процедуры ЧКВ и АКШ в течение 1 года у больных ИМпСТ с не проведенным ЧКВ в зависимости от наличия ХОБЛ

Показатели	Больные ИМпСТ с ХОБЛ n=17	Больные ИМпСТ без ХОБЛ n=168	p
ЧКВ экстренные, n (%)	2 (11,8)	0	<0,001
ЧКВ плановые, n (%)	0	12 (7,1)	0,8162
АКШ, n (%)	2 (11,8)	25 (14,9)	0,7306

параты, рекомендованные в современных руководствах. В сравнении с пациентами после ЧКВ без сопутствующей ХОБЛ наблюдалась тенденция к более редкому назначению β -блокаторов — 74% и 82% ($p=0,3975$), статинов — 65% и 72% ($p=0,4277$). Напротив, больные ХОБЛ несколько чаще получали при выписке блокаторы кальциевых каналов — 55% и 63% ($p=0,3975$), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента — 82% и 88% ($p=0,3554$), диуретики — 37% и 24% ($p=0,1267$), нитраты — 28% и 23% ($p=0,5455$).

Таким образом, в настоящем исследовании наличие сопутствующей ХОБЛ у больных с ИМпСТ не явилось критерием, ограничивающим проведение чрескожной коронарной реваскуляризации.

В течение года после выполненного ЧКВ у пациентов с ХОБЛ регистрируется больше конечных точек — чаще развивается прогрессирующая стенокардия, декомпенсация ХСН и все нефатальные конечные точки; наличие ХОБЛ в 3,5 раза увеличивает риск развития комбинированных конечных точек в отдаленном периоде ИМ.

Независимо от наличия ХОБЛ проведение ЧКВ у больных ИМпСТ оказывает положительное влияние на ближайший (госпитальный) и отдаленный (годовой) прогнозы в отношении смертности по сравнению с пациентами без проведенного ЧКВ. Примечательно, что благоприятное влияние ЧКВ на снижение числа летальных исходов в большей степени проявляется именно у больных с ХОБЛ по сравнению с пациентами без таковой.

Различный прогноз у пациентов с выполненным ЧКВ и без него обусловлен как самим фактом выполнения коронарного вмешательства, так и исходными клинико-анамнестическими различиями в характеристиках групп. Так, пациенты, которым не проводилось ЧКВ, исходно характеризовались как более тяжелая группа больных, что, безусловно, повлияло на формирование у них неблагоприятного прогноза.

Обсуждение

На сегодняшний день имеются лишь отдельные сообщения о результатах ЧКВ у пациентов с сопутствующей ХОБЛ, имеющие достаточно противоречивый характер [8, 9]. Так, в исследовании Selvaraj С.

отмечено отрицательное влияние ХОБЛ на результаты реваскуляризации по поводу ИМ и увеличение риска смертности в отдаленном периоде в 2 раза [8]. Nishiyama К. показал, что ХОБЛ приводила к значимому повышению скорректированного риска общей смертности после ЧКВ, причем ее роль как предиктора плохих результатов реваскуляризации в отдаленном периоде не была связана с технологией реперфузий [9]. Konesny Т. продемонстрировал увеличение числа повторных ИМ и смертности, а также влияние степени тяжести ХОБЛ на выживаемость в отдаленном периоде после ЧКВ [10]. Enriquez J., обобщив данные National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry (США) показал, что наличие ХОБЛ ассоциируется с увеличением смертности и частотой повторных реваскуляризаций миокарда в течение 1 года после ЧКВ [11].

Ранее также была продемонстрирована меньшая частота применения интервенционных методов лечения при наличии сопутствующей ХОБЛ [1]. В настоящем исследовании не было выявлено различий в подходах к проведению ЧКВ у больных ИМпСТ с ХОБЛ и без таковой, число пациентов с реваскуляризацией миокарда было сопоставимым.

Обсуждая большее число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с ХОБЛ и выполненным ЧКВ, можно предполагать наличие целого ряда факторов, посредством которых ХОБЛ ассоциируется с худшим прогнозом.

Во-первых, пациенты с ХОБЛ, как правило, несколько старше, имеют более тяжелый коморбидный фон, а также получают недостаточное лечение как основной, так и сопутствующей патологии [12].

Во-вторых, факт наличия ХОБЛ может самостоятельно предопределять менее благоприятное течение постинфарктного периода, увеличивая риск осложненного течения и летальность. Это обусловлено наличием общих патофизиологических звеньев ИБС и ХОБЛ — системного воспаления, нарушения нейрорегуляторной регуляции, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, повышения жесткости сосудистой стенки, апноэ с ночной десатурацией, вследствие чего “коморбидные” пациенты в большей степени подвержены риску острых атеротромботических событий [13-15].

В-третьих, значимую роль в развитии осложнений на амбулаторном этапе играет недостаточная коронароактивная терапия, не соответствующая принятым рекомендациям. В настоящем исследовании показано, что уже на этапе выписки из стационара пациенты с ХОБЛ и без таковой различаются по частоте назначения β -блокаторов, аспирина и статинов, что не может не оказать влияния на течение постинфарктного периода.

Четвертой причиной, оказывающей влияние на отдаленный прогноз, могут являться особенности

поражения коронарного русла. В ряде исследований показано, что при ХОБЛ стенозы располагаются в более дистальных участках коронарных артерий и имеют большую протяженность [16]. Вероятно, что вариант коронарного атеросклероза, ассоциированный с ХОБЛ, является менее перспективным как для применения интервенционных методов лечения, так и для прогноза, и может свидетельствовать в пользу наличия отдельного фенотипа “ХОБЛ и атеросклероз” [17, 18].

Однако, несмотря на то, что пациенты с ХОБЛ чаще имели многососудистое поражение коронарного русла, нам не удалось показать, что эти больные чаще подвергались второму этапу реваскуляризации

на инфаркт-несвязанных коронарных артериях. Это может быть обусловлено дефектами амбулаторного наблюдения и ограничениями настоящего исследования.

Заключение

Таким образом, положительное влияние эндоваскулярного вмешательства на прогноз ИМпСТ подчеркивает целесообразность активной тактики ведения пациентов с ХОБЛ в остром периоде ИМ и свидетельствует о необходимости адекватного контроля за этой группой больных на амбулаторном этапе, включая своевременное проведение второго этапа реваскуляризации.

Литература

- Andell P, Koul S, Martinsson A, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Open Heart* 2014; 1: e000002. DOI: 10.1136/openhrt-2013-000002 (15 June 2015).
- Miniati M, Monti S, Pavlickova I, et al. Survival in COPD: impact of lung dysfunction and comorbidities. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(12). DOI: 10.1097/MD.0000000000000076 (15 July 2015).
- Agarwal S, Rokadia H, Senn T, et al. Burden of cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Prev Med* 2014; 47: 105-14.
- Smith M, Wrobel J. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Internat J COPD* 2014; 9: 871-88.
- Karoli NA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of cardiovascular disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2009; 4: 9-16. (In Russ.) Кароли Н. А., Ребров А. П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2009; 4: 9-16.
- Samuels LE, Kaufman MS, Morris RJ, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with COPD. *Chest* 1998; 113 (4): 878-82.
- Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, et al. Results and predictors of early and late outcome of coronary artery bypass grafting in patients with severely depressed left ventricular function. *Ann Thorac Surg* 2007; 84 (3): 808-16.
- Selvaraj C, Gurm H, Gupta R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005; 96: 756-9.
- Nishiyama K, Morimoto T, Furukawa Y, et al. Chronic obstructive pulmonary disease — an independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2010; 143: 178-83.
- Konecny T, Somers K, Orban M, et al. Interactions between COPD and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Chest* 2010; 138 (3): 621-7.
- Enriquez JR, Parikh SV, Selzer F, et al. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the national heart, lung, and blood institute dynamic registry. *Chest* 2011; 140: 604-10.
- Polikutina OM, Slepynina YS, Bazdyrev ED, et al. The prevalence and significance of chronic obstructive pulmonary disease among the patients with STEMI. *Klinicheskaya medicina* 2013; 4: 24-8. (In Russ.) Поликутина О. М., Слепынина Ю. С., Баздырев Е. Д. и др. Распространенность и значимость хронической обструктивной болезни легких у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Клиническая медицина* 2013; 4: 24-8.
- Avdeev SN, Baymakova GE. COPD and cardiovascular diseases: mechanisms of association. *Pul'monologija* 2008; 1: 5-13. (In Russ.) Авдеев С. Н., Баймакова Г. Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации. *Пульмонология* 2008; 1: 5-13.
- Chuchalin AG. Chronic obstructive pulmonary disease and co-morbidities. *Pul'monologija* 2008; 2: 5-14. (In Russ.) Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Пульмонология* 2008; 2: 5-14.
- Shmelev EI. COPD and co-morbidity. *Pul'monologija* 2007; 2: 1-10. (In Russ.) Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Пульмонология* 2007; 2: 1-10.
- Zafiraki VK, Skaletskiy KV, Namitokov AM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a factor of unfavorable cardiovascular prognosis after percutaneous coronary interventions in ischemic heart disease. *Kardiologija* 2015; 10: 41-5. (In Russ.) Зафираки В. К., Скалецкий К. В., Намитокоев А. М. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза после чрескожных коронарных вмешательств при ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2015; 10: 41-5.
- Li VV, Zadiionchenko VS, Adasheva TV, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: metaphysics and dialectic. *CardioSomatika* 2013; 1: 5-10. (In Russ.) Ли В. В., Задюноченко В. С., Адашева Т. В. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертония — метафизика и диалектика. *Кардиосоматика* 2013; 1: 5-10.
- Man SF, Leipsic JA, Man JP, et al. Is atherosclerotic heart disease in COPD a distinct phenotype. *Chest* 2011; 40 (3): 569-71.

ПРИМЕНЕНИЕ ШКАЛЫ GRACE ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ В СОЧЕТАНИИ С ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Зыков М. В.¹, Кашталап В. В.^{1,2}, Быкова И. С.¹, Груздева О. В.¹, Каретникова В. Н.^{1,2}, Барбараш О. Л.^{1,2}

Цель. Выявить наиболее значимые факторы кардиоваскулярного риска у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и почечной дисфункцией (ПД), перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Материал и методы. В исследование включено 206 пациентов. Критерием ПД явилось снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м², рассчитанного по формуле СКД-EPI (2011) на основании концентрации креатинина крови при поступлении стационар. Госпитальная летальность составила 13,1% (n=27). Годовая летальность от любых причин составила 15,5% (n=32), 3-х летняя — 21,8% (n=45).

Результаты. Однофакторный анализ установил, что наиболее значимыми факторами госпитальной и отдаленной летальности у больных с ОКС и ПД, перенесших ЧКВ, явились застойная сердечная недостаточность, инсульт и инфаркт миокарда в анамнезе, острая сердечная недостаточность (ОСН), гипергликемия, выраженная систолическая дисфункция миокарда, тахикардия и гипотония при поступлении в стационар, многососудистое поражение коронарных артерий, а также острое повреждение почек (ОПП), развившееся в течение госпитализации (критерии критерия RIFLE и AKIN).

Пошаговый отбор в регрессии Кокса показал, что факторами, наличие которых связано с повышением частоты госпитальной летальности, явились инсульт в анамнезе, ОСН на момент поступления, а также развитие ОПП в течение госпитализации. C-статистика полученной модели составила 0,82, что значительно больше, чем у шкалы GRACE 2,0-0,74.

При проведении анализа долгосрочной выживаемости Кокса выявлено, что наличие в анамнезе инсульта и инфаркта миокарда, а также ОСН при поступлении в стационар и ОПП независимо от других факторов связаны с повышением частоты смертельных исходов в течение одного и трех лет наблюдения. При этом площадь под ROC-кривыми собственных моделей риска составила 0,84 и 0,76, соответственно, для года и трех лет. У шкалы GRACE 2,0 данный показатель достоверно ниже — 0,78 и 0,69, соответственно.

Заключение. Приведенные результаты свидетельствуют о том, что у больных ОКС и исходной ПД необходимо учитывать дополнительные факторы при стратификации риска после ЧКВ, а разработанные новые модели оказались достоверно лучше шкалы GRACE.

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 36–42
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-36-42>

Ключевые слова: факторы риска, острый коронарный синдром, почечная дисфункция, чрескожное коронарное вмешательство.

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

Зыков М. В.* — к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Кашталап В. В. — д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Быкова И. С. — к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Груздева О. В. — д.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, лабораторией исследования гемостаза, Каретникова В. Н. — д.м.н., зав. лабораторией патологии кровообращения, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mvz83@mail.ru

ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОПП — острое повреждение почек, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОШ — отношение шансов, ПД — почечная дисфункция, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, СКД-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Рукопись получена 15.12.2016
 Рецензия получена 03.01.2017
 Принята к публикации 19.01.2017

IMPLEMENTATION OF THE GRACE SCORE IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITH RENAL DYSFUNCTION

Zykov M. V.¹, Kashtalap V. V.^{1,2}, Bykova I. S.¹, Gruzdeva O. V.¹, Karetnikova V. N.^{1,2}, Barbarash O. L.^{1,2}

Aim. To investigate on the most significant predictors of cardiovascular risk in acute coronary (ACS) and kidney dysfunction (KD) patients, underwent percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. Totally, 206 patients included into the study. As the criteria of KD glomerular filtration rate below 60 mL/min/1,73 m² was taken, by CKD-EPI (2011) based on the blood creatinine concentration at hospitalization. In-hospital mortality was 13,1% (n=27). All-cause annual mortality was 15,5% (n=32), 3-year mortality — 21,8% (n=45).

Results. Monofactorial analysis showed that the most significant factors of in-hospital and long-term mortality in ACS and KD patients after PCI were congestive heart failure, stroke, myocardial infarction anamnesis, acute heart failure (AHF), hyperglycemia, prominent systolic dysfunction of myocardium, tachycardia and hypotension at admittance, multivessel disease, as acute kidney injury (AKI) developed during hospitalization (criteria RIFLE and AKIN).

Step-by-step selection in Cox regression showed that the factors of in-hospital mortality were anamnesis of stroke, AHF at admittance, AKI development during hospitalization. C-statistics of the developed model was 0,82, that is seriously more significant than that of GRACE 2,0-0,74 score.

In the analysis of long-term survival by Cox, it was revealed that stroke and myocardial infarction anamnesis, as AHF at admittance and AKI regardless of other factors, are related to the increase of fatal outcomes rate during one and three years of observation. Also, the area under ROC of the invented risk models was 0,84 and 0,76, respectively, for 1 and 3 years. In GRACE 2,0 such parameter was more significantly lower — 0,78 and 0,69, respectively.

Conclusion. The results witness on the significance of additional risk factors introduction into risk assessment in patients with ACS and baseline KD, and the developed novel models were better than GRACE.

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 36–42
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-36-42>

Key words: risk factors, acute coronary syndrome, renal dysfunction, percutaneous coronary intervention.

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

Стратификация риска у больных острым коронарным синдромом (ОКС) является одной из важнейших проблем здравоохранения, поскольку частота летальности, инвалидизация и экономический ущерб после ОКС остаются крайне высокими [1].

В настоящее время существует множество прогностических моделей для больных ОКС [2, 3], наибольшую популярность из которых приобрела шкала GRACE [4]. Однако полезность модели GRACE у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) остается спорной [2]. Это обусловлено тем, что только 26,6% больным, вошедшим в когорту в регистре GRACE для создания прогностической модели, было проведено ЧКВ [5].

Несмотря на то, что шкала GRACE учитывает уровень креатинина крови, она остаётся неисследованной и у больных с почечной дисфункцией (ПД), которая влияет не только на прогноз после ЧКВ, но и на эффективность и безопасность действия многих лекарственных средств (статинов, антитромботических средств).

К тому же, исходно больные с ПД и ОКС имеют существенно более высокий сердечно-сосудистый риск и риск смерти от несердечных причин, а также риск развития острого повреждения почек (ОПП) [6].

Таким образом, больные с ПД требуют не только особый подход к лечению, который подробно описан в соответствующих рекомендациях экспертов Российского кардиологического общества, KDIGO, но и особые подходы в стратификации риска, особенно в случае выполнения эндоваскулярных вмешательств.

Цель настоящего исследования состояла в выявлении наиболее значимых факторов кардиоваскулярного риска у больных с ОКС и почечной дисфункцией, перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

Материал и методы

В исследование включено 206 пациентов с ОКС и ПД, подвергшихся успешному экстренному ЧКВ (стентирование симптом-обусловленного сегмента коронарных артерий (КА)): 161 (78,2%) больной ОКС с подъёмом сегмента ST (ОКСпST) и 45 (21,8%) пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST (ОКСбпST).

Критериями включения являлись: 1) подписанная пациентом форма информированного согласия; 2) ОКСпST длительностью не более 24 часов; 3) ОКСбпST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда (ИМ)) с давностью клинических проявлений не более 48 часов и наличием ишемии на электрокардиограмме и/или повышения маркёров некроза миокарда.

Критериями исключения являлись: 1) возраст менее 18 лет; 2) ОКС, осложнившийся ЧКВ или коронарное шунтирование. Данная выборка больных

получена из регистра больных ОКС (n=1365), последовательно госпитализированных в Кемеровский кардиологический диспансер в течение 1,5 лет. Критерием ПД явилось снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м², рассчитанного по формуле СКД-EPI (2011) на основании концентрации креатинина крови при поступлении стационар.

Протокол исследования был одобрен Объединенным локальным этическим комитетом МБУЗ “Кемеровский кардиологический диспансер” и ФГБНУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

В таблице 1 представлена характеристика сформированных групп. На основании данных, полученных при поступлении в стационар (“At admission”), рассчитывалась степень риска летальности с помощью on-line калькулятора GRACE 2.0 ACS Risk Calculator (<http://gracescore.org/WebSite/WebVersion.aspx>) [7], а на основании данных, оцененных при выписке из стационара (“At discharge”), рассчитывался риск по шкале GRACE первой версии [8]. ОПП согласно рекомендациям KDIGO (2012) диагностировалось по критериям RIFLE и AKIN [6]. Критерием контраст индуцированной нефропатии послужило повышение сывороточного креатинина более чем на 44 мкмоль/л или более чем на 25% от исходного уровня в течение 48 ч после введения рентген-контрастного вещества при условии, что другие причины развития ОПП у больного ОКС отсутствуют [6].

Медикаментозное лечение на госпитальном этапе предполагало назначение традиционных для пациентов с ОКС препаратов. Так, более 90% больных принимали тройную антитромботическую терапию, статины.

Госпитальная летальность составила 13,1% (n=27). Через 12 и 36 месяцев после индексного события про-

Таблица 1

Характеристика пациентов с ОКС и ПД

Характеристики	Значения
Средний возраст, лет	64,8 (63,6-66,0)
Мужчины, n (%)	105 (51,0)
Стенокардия в анамнезе, n (%)	135 (65,5)
ИМ в анамнезе, n (%)	60 (29,1)
Инсульт в анамнезе, n (%)	18 (8,7)
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	49 (23,8)
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	182 (88,3)
Курение в анамнезе, n (%)	79 (38,3)
Заболевания почек в анамнезе, n (%)	89 (43,2)
Класс острой сердечной недостаточности по Killip II-IV, n (%)	157 (76,2)
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ² , n (%)	54 (26,2)
Фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$, n (%)	33 (16,0)
Контраст-индуцированная нефропатия, n (%)	42 (20,4)
ОПП, n (%)	45 (21,8)

Таблица 2

Однофакторный анализ факторов риска, ассоциированный с летальностью (отношение шансов с 95% доверительным интервалом; χ^2 ; p).

Факторы риска	Летальность		
	Госпитальная	Годовая	Трехлетняя
Застойная сердечная недостаточность в анамнезе	3,4 (1,5-7,9); 9,1; 0,002	3,4 (1,5-7,4); 9,8; 0,002	2,0 (1,0-4,0); 3,5; 0,06
Гипергликемия >11 ммоль/л*	3,2 (1,4-7,4); 8,1; 0,004	3,1 (1,4-6,9); 8,7; 0,003	2,4 (1,2-4,8); 6,0; 0,01
ИМ в анамнезе	2,2 (1,0-5,0); 3,5; 0,06	2,2 (1,1-4,8); 4,1; 0,04	2,2 (1,1-4,8); 5,1; 0,02
Инсульт в анамнезе	4,0 (1,4-11,7); 7,1; 0,008	4,5 (1,6-13,1); 9,2; 0,002	4,7 (1,7-13,2); 10,3; 0,001
ОСН по Killip II-IV*	12,2 (4,8-31,1); 36,8; <0,0001	11,7 (4,9-27,7); 40,5; <0,0001	5,6 (2,8-11,5); 25,4; <0,0001
Фракция выброса левого желудочка \leq 40%*	3,2 (1,3-8,0); 6,9; 0,008	3,6 (1,5-8,5); 9,4; 0,002	2,4 (1,1-5,4); 4,8; 0,03
Острое повреждение почек	6,2 (2,6-14,6); 20,7; <0,0001	5,9 (2,6-13,1); 21,5; <0,0001	3,8 (1,8-7,9); 13,8; 0,0002
Многососудистое поражение КА	2,63 (1,10-6,29); 5,0; 0,02	2,1 (1,0-4,8); 3,4; 0,06	1,8 (0,9-3,6); 2,5; 0,1
Частота сердечных сокращений >100 уд./мин*	4,4 (1,8-11,4); 11,1; 0,008	5,1 (2,1-12,5); 14,9; <0,0001	3,5 (1,5-8,2); 9,2; 0,002
Систолическое артериальное давление <100 мм рт.ст.*	7,5 (2,9-19,7); 21,0; <0,0001	7,0 (2,8-17,9); 20,4; <0,0001	4,9 (2,0-12,1); 13,8; 0,0002

Примечание: * — при поступлении в стационар.

Таблица 3

Переменные в регрессионном анализе Кокса госпитальной летальности у больных ОКС с СКФ <60 мл/мин/1,73 м²

Факторы риска	B	SE	Вальд	P	Exp (B)	95% ДИ для Exp(B)	
						Нижняя	Верхняя
Инсульт в анамнезе	1,06	0,47	5,02	0,025	2,89	1,14	7,31
ОПП	0,88	0,42	4,43	0,035	2,42	1,06	5,51
ОСН по Killip от I до IV	0,72	0,16	18,79	0,0001	2,05	1,48	2,84

Примечание: факторы риска зашифрованы следующим образом: 1 — отсутствие; 2 — наличие.

веден телефонный контакт с больными или их родственниками с целью идентификации конечной точки (летальности). Выяснить статус пациента “жив или мертв” через год и 3 года удалось в 99,5% случаев. Годовая летальность от любых причин составила 15,5% (n=32), 3-летняя — 21,8% (n=45).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS Statistics версии 22.0.0.0 компании IBM Corp. (США). С целью оценки роли определенного фактора в предсказании исследуемого события (признака) рассчитывалось отношение шансов (OR — odds ratio) с 95% доверительным интервалом. Анализ различия частот встречаемости признаков в независимых группах проводился при помощи критерия χ^2 Пирсона. При создании модели стратификации риска смерти применялся пошаговый алгоритм регрессионного анализа выживаемости по Коксу. Полученные данные сравнивались с исходной шкалой с помощью ROC-

анализа и определения значения площади под ROC-кривой (C-статистика). Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты

Однофакторный анализ (табл. 2) установил, что наиболее значимыми факторами госпитальной и отдаленной летальности у больных с ОКС и ПД, перенесших ЧКВ, явились застойная сердечная недостаточность, инсульт и ИМ в анамнезе, острая сердечная недостаточность (ОСН), гипергликемия, выраженная систолическая дисфункция миокарда, многососудистое поражение КА, тахикардия и гипотония при поступлении в стационар, а также ОПП, развившееся в течение госпитализации.

Далее проведен многофакторный анализ на трех этапах наблюдения — госпитальный, годовой и трехлетний. В последующем полученные методом поша-

Таблица 4

**Переменные в регрессионном анализе Кокса годовой летальности
у больных ОКС с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² после ЧКВ**

Факторы риска	B	SE	Вальд	P	Exp (B)	95% ДИ для Exp(B)	
						Нижняя	Верхняя
ИМ в анамнезе	0,80	0,38	4,49	0,034	2,23	1,06	4,68
Инсульт в анамнезе	0,96	0,46	4,32	0,038	2,62	1,06	6,48
ОСН по Killip от I до IV	0,96	0,15	39,12	0,0001	2,61	1,93	3,52
ОПП	0,84	0,38	4,73	0,030	2,31	1,09	4,94

Примечание: факторы риска зашифрованы следующим образом: 1 — отсутствие; 2 — наличие.

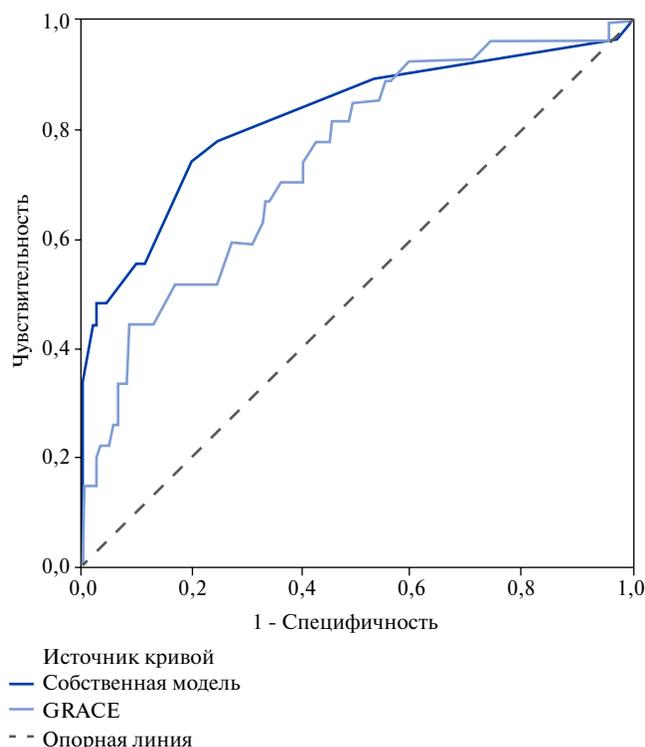


Рис. 1. ROC-кривые собственной модели и шкалы GRACE при оценке госпитальной летальности после ЧКВ у больных ОКС и СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

гового отбора факторы риска объединены в общую оригинальную шкалу и проведена сравнительная оценка с моделью GRACE.

Итак, первым этапом пошаговый отбор в регрессии Кокса показал, что факторами, наличие которых независимо друг от друга связано с повышением частоты госпитальной летальности, явились инсульт в анамнезе, ОСН на момент поступления, а также развитие ОПП в течение госпитализации (табл. 3). Значение χ^2 полученной модели составило 41,90, а показатель С-статистика — 0,82 (0,72-0,92), что значительно больше, чем у шкалы GRACE 2,0 (0,74 (0,64-0,84)) (рис. 1). Для удобства в практическом применении полученных результатов проведена балльная оценка указанных в таблице 3 факторов риска госпитальной летальности у больных ОКС с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² после ЧКВ. Так, один балл присваи-

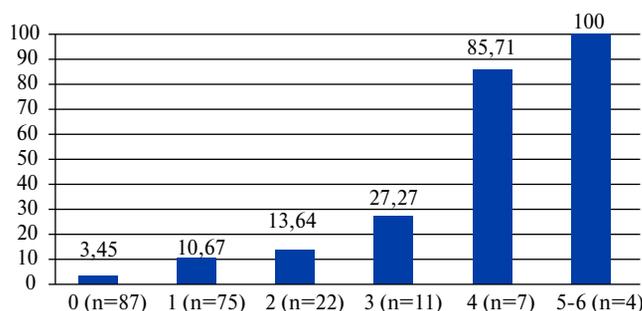


Рис. 2. Частота (%) госпитальной летальности у больных с различной суммой баллов в собственной модели риска у больных ОКС и СКФ <60 мл/мин/1,73 м² после ЧКВ (χ^2 Пирсона составил 68,38, $p < 0,00001$).

вается при наличии у больного одного из факторов риска — инсульта в анамнезе, ОПП или ОСН II класса по классификации Killip при поступлении, 2 балла — при ОСН III класса по классификации Killip, 3 балла — при кардиогенном шоке.

На рисунке 2 представлена частота госпитальной летальности при различной сумме баллов.

Так, у больных ОКС с ПД, но без ОСН, ОПП и наличия в анамнезе инсульта, частота госпитальной летальности после ЧКВ оказалась минимальной (3,4%).

При проведении анализа годовой выживаемости Кокса у больных после ЧКВ по поводу ОКС и исходной СКФ <60 мл/мин/1,73 м² выявлено, что наличие в анамнезе инсульта и ИМ, а также ОСН при поступлении в стационар и ОПП независимо от других факторов связаны с повышением частоты смертельных исходов в течение первого года наблюдения (табл. 4).

Значение χ^2 полученной модели составило 102,57, а показатель С-статистика 0,84 (0,75-0,93). Значения площади под ROC кривой у шкал GRACE 2.0 “at admission” и GRACE 1.0 “at discharge” были достоверно ($p > 0,0001$) ниже — 0,78 (0,68-0,88) и 0,72 (0,62-0,82), соответственно, (рис. 3).

Для трёхлетней летальности пошаговый многофакторный анализ Кокса (табл. 5) выявил те же самые предикторы со значениями χ^2 84,53 и С-статистики 0,76 (0,68-0,85). Значения площади под ROC кривой

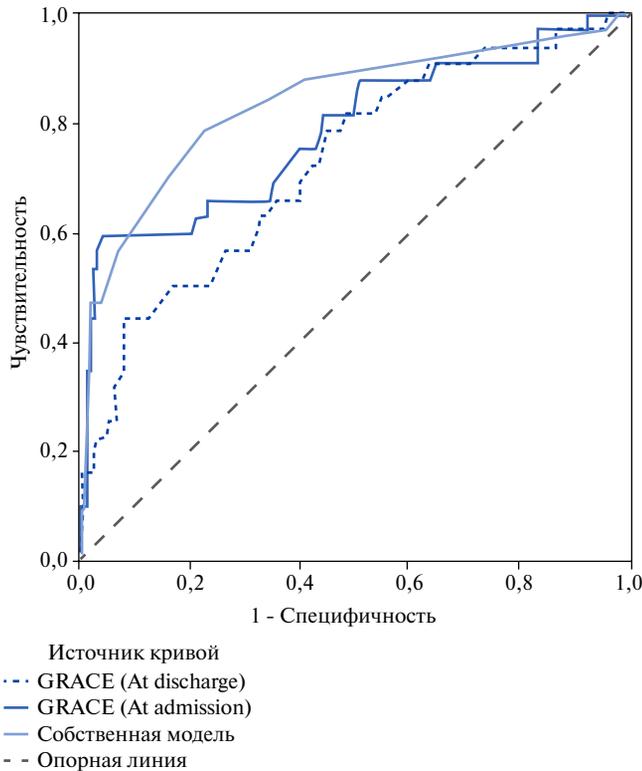


Рис. 3. ROC-кривые собственной модели и шкал GRACE при оценке риска годовой смертности после ЧКВ у больных ОКС и СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

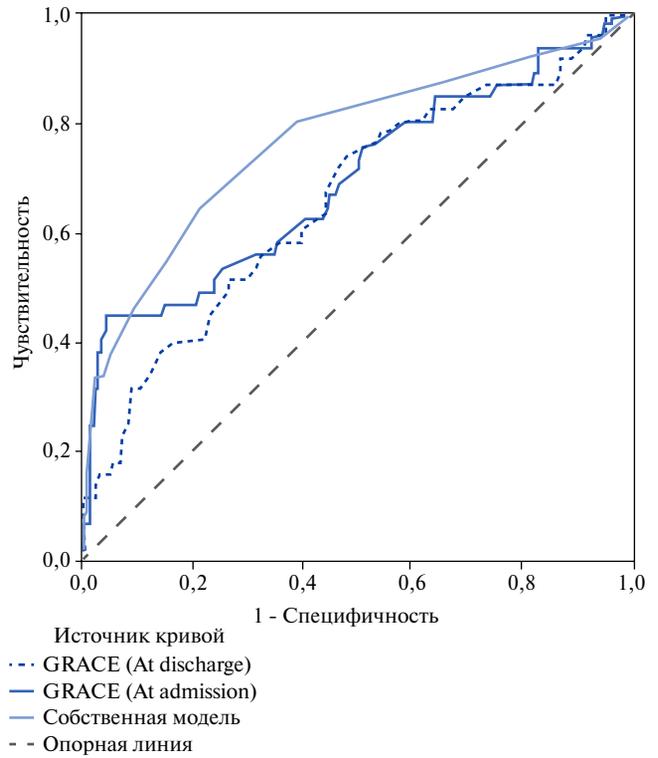


Рис. 4. ROC-кривые собственной модели и шкал GRACE при оценке риска трёхлетней смертности после ЧКВ у больных ОКС и СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

Таблица 5

Переменные в регрессионном анализе Кокса трёхлетней летальности у больных ОКС с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² после ЧКВ

Факторы риска	В	SE	Вальд	P	Exp (В)	95% ДИ для Exp(В)	
						Нижняя	Верхняя
ИМ в анамнезе	0,72	0,31	5,30	0,021	2,05	1,11	3,78
Инсульт в анамнезе	1,05	0,39	7,13	0,008	2,86	1,32	6,19
ОСН по Killip от I до IV	0,79	0,13	35,57	0,0001	2,21	1,71	2,87
ОПП	0,71	0,33	4,74	0,029	2,03	1,07	3,86

Примечание: факторы риска зашифрованы следующим образом: 1 — отсутствие; 2 — наличие.

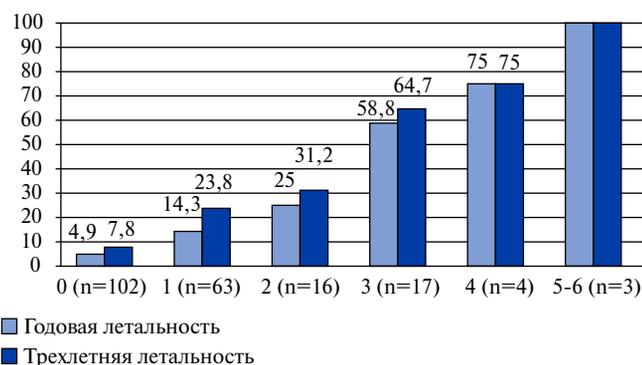


Рис. 5. Летальность (%) при различной сумме баллов в собственной модели риска в течение года и трех лет после ЧКВ, выполненной по поводу ОКС у больных с исходной СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

у шкал GRACE 2.0 “at admission” и GRACE 1.0 “at discharge” были достоверно ($p < 0,0001$) ниже — 0,69 (0,59-0,79) и 0,66 (0,56-0,75) соответственно (рис. 4).

Для удобства в практическом применении полученных результатов проведена балльная оценка указанных в таблицах 4 и 5 факторов риска. Так, один балл присваивается при наличии у больного в анамнезе или инсульта, или ИМ, или при выявлении ОПП или ОСН II класса по классификации Killip при поступлении, 2 балла — при ОСН III класса по классификации Killip, 3 балла — при кардиогенном шоке. На рисунке 5 представлена частота смерти при различной сумме баллов ($\chi^2 = 64,61$, $p < 0,00001$ для годовой летальности, $\chi^2 = 46,16$, $p < 0,00001$ для 3-летней летальности).

Так, у больных без ОПП, с ОСН I класса по Killip без наличия в анамнезе инсульта и ИМ годовая и 3-летняя летальность после ЧКВ оказалась минимальной и составила 2,9% и 7,8%, соответственно.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что у больных ОКС и исходной ПД необходимо учитывать дополнительные факторы при стратификации риска после ЧКВ, а разработанные новые модели оказались достоверно лучше шкалы GRACE.

Обсуждение

В собственном исследовании установлено, что шкала GRACE у больных ОКС, подвергшихся ЧКВ на фоне исходной ПД, имеет неудовлетворительные показатели прогностической значимости в краткосрочном и в долгосрочных периодах. В литературе также имеются данные о неэффективности шкалы GRACE после ЧКВ. В исследовании ACUITY шкала GRACE в подгруппе ЧКВ имела неудовлетворительные показатели С-статистики (0,51) для прогнозирования смертности и важных ишемических событий, тогда как в общей выборке данный показатель был значительно лучше [9]. В других работах модель GRACE также показала недостаточную предсказательную способность у пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ [10, 11].

Следует отметить, что у анализируемой когорты больных из всех представленных выше факторов риска только ОСН и ИМ в анамнезе вошли в шкалу GRACE. При этом, роль остальных факторов риска (ОПП, перенесенный ранее инсульт) неоднократно обсуждалась в литературе и их значимость не вызывает сомнения. Однако в настоящем исследовании впервые установлено, что эти факторы могут быть независимыми предикторами летальности у больных ПД, подвергшихся ЧКВ по поводу ОКС.

Имеются лишь единичные исследования, посвященные выявлению маркеров неблагоприятного прогноза у исследуемой когорты пациентов. В работе Shiraishi J, et al. (2014) дополнительными факторами риска госпитальной летальности помимо ОСН явились многососудистое поражение КА, анемия, кровотоков не TIMI 3 после установки стента, снижение систолического артериального давления. Сочетание СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и анемии повышало частоту госпитальной летальности в 8,3 раза (с 2,6% у больных без ПД и анемии до 21,6% у больных с ПД и анемией) [12]. В настоящем исследовании анемия достоверно не повышала риск как госпитальной, так и отдаленной летальности. Однако однофакторный анализ установил, что, как и в исследовании Shiraishi J, много-

сосудистое поражение КА и гипотония достоверно увеличивали госпитальную летальность.

Другим широко обсуждаемым фактором неблагоприятного прогноза после ЧКВ является мультифокальный атеросклероз (МФА). Так, van der Meer IM, et al. (2014) выявлено, что наличие в анамнезе симптомов поражений других, помимо КА, сосудистых бассейнов ассоциировалось с повышением риска общей и кардиоваскулярной смерти, а также развития комбинированной “конечной точки” (смерть, ИМ, инсульт) [13]. В исследовании CREDO-Kyoto Registry Cohort-2 (2013) включались больные, подвергшиеся коронарной реваскуляризации, и имеющие симптомные поражения периферических артерий, включая перенесенный инсульт. Установлено, что риск развития крупных кардиоваскулярных событий (смерть, ИМ, инсульт) в течение трёх лет наблюдения выше у больных с МФА, причём у больных, перенесших инсульт, этот риск оказался самый высокий [14]. В ранее проведённом нами исследовании также установлено, что сочетание ПД и МФА наиболее значимо повышает госпитальную и годовую летальность после ОКС [15].

В настоящей работе определено, что выявление ОПП ассоциировалось с ухудшением краткосрочного и отдалённого прогнозов после ЧКВ у больных ОКС в сочетании с исходной ПД. Многочисленными исследованиями также установлено, что частота ОПП, обусловленного, в первую очередь, введением рентген-контрастных веществ при ЧКВ, возрастает по мере снижения СКФ [6] и оказывает существенное негативное влияние на ближайшие и отдаленные исходы [16].

Таким образом, разработанные собственные оригинальные модели, несомненно, учитывают крайне важные для больных ОКС с исходной ПД факторы риска и могут оказаться полезными для практикующих врачей, так как их выявление, как и последующая балльная оценка риска, не представляет каких-либо трудностей и позволяет оптимизировать стратификацию риска развития раннего и отдаленного неблагоприятных исходов заболевания у этой группы больных.

Заключение

В настоящем исследовании определены дополнительные факторы (наличие в анамнезе инсульта и инфаркта миокарда, ОСН и ОПП), ассоциированные с летальностью у больных ОКС и исходной СКФ <60 мл/мин/1,73 м², что позволяет более эффективно, чем шкала GRACE, проводить стратификацию кардиоваскулярного риска после ЧКВ как в краткосрочном, так и в долгосрочном периодах.

Литература

1. Strel'chenko OV, Chernyshev VM, Mingazov IF. Key indicators of the Siberian Federal District public health and health care in 2014. The collection of statistical and analytical materials. Release 14. Novosibirsk: Sibirskoe universitetskoe izdatel'stvo, 2015. p. 270. (In Russ.) Стрельченко О. В., Чернышев В. М., Мингазов И. Ф. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2014 году. Сборник статистических и аналитических материалов. Выпуск 14. Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2015. с. 270.
2. Bawamia B, Mehran R, Qiu W, et al. Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: a review. *American Heart Journal* 2013; 165 (4): 441-50.
3. Zikov MV, Barbarash OL, Zykova DS, et al. Comparative characteristics of scales predicting hospital mortality in patients with myocardial infarction. *Russian Journal of cardiology* 2012; 1: 11-6. (In Russ.) Зыков М. В., Барбараш О. Л., Зыкова Д. С. и др. Сравнительная характеристика шкал прогнозирования госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2012; 1: 11-6.
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2016; 37: 267-315.
5. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291 (22): 2727-33.
6. Kellum JA, Aspelin P, Barsoum RS, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2012; 2 (1): 1-138.
7. Fox KA, FitzGerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ* 2014; 4 (2): e004425.
8. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333 (7578): 1091-4.
9. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, et al. A new score for risk stratification of patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the ACUITY-PCI (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy-Percutaneous Coronary Intervention) risk score. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5 (11): 1108-16.
10. Lev EI, Kornowski R, Vaknin-Assa H, et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *American Journal of Cardiology* 2008; 102 (1): 6-11.
11. Abu-Assi E, Ferreira-Gonzalez I, Ribera A, et al. Do GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) risk scores still maintain their performance for predicting mortality in the era of contemporary management of acute coronary syndromes? *American Heart Journal* 2010; 160 (5): 826-34.
12. Shiraishi J, Kohno Y, Nakamura T, et al. Prognostic impact of chronic kidney disease and anemia at admission on in-hospital outcomes after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *International Heart Journal* 2014; 55: 301-6.
13. Van der Meer IM, del Sol AI, Hak AE, et al. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: The Rotterdam Study. *Stroke* 2003; 34: 2374-9.
14. Morikami Y, Natsuaki M, Morimoto T, et al. Impact of polyvascular disease on clinical outcomes in patients undergoing coronary revascularization: an observation from the CREDO-Kyoto Registry Cohort-2. *Atherosclerosis* 2013; 228 (2): 426-31.
15. Barbarash OL, Zikov MV, Bykova IS, et al. Role of Renal Dysfunction and Multifocal Atherosclerosis in Assessment of Prognosis of Patients Presenting With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kardiologija* 2013; 53 (9): 26-32. (In Russ.) Барбараш О. Л., Зыков М. В., Быкова И. С. и др. Роль дисфункции почек и мультифокального атеросклероза в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология* 2013; 53 (9): 26-32.
16. Kalaeva VV, Karetnikova VN, Zikov MV, et al. Risk factors of contrast-induced nephropathy in patients with myocardial infarction. *Klinicheskaja medicina* 2014; 92 (9): 39-45. (In Russ.) Калаева В. В., Каретникова В. Н., Зыков М. В. и др. Факторы риска контрастированной нефропатии у больных инфарктом миокарда. *Клиническая медицина* 2014; 92 (9): 39-45.

Открытый Конкурс профессионалов фармацевтической отрасли

“ПЛАТИНОВАЯ УНЦИЯ 2017”

www.uncia.ru

I этап Всероссийского открытого Конкурса профессионалов фармацевтической отрасли “Платиновая унция XVIII” стартовал 1 декабря 2017 г.

“Платиновая унция” — самая престижная награда на фармацевтическом рынке. В 18-ый раз, выводы независимых экспертов, позволят определить лидеров отрасли в 15 номинациях.

В этом году, в номинации конкурса добавлена “Рекламная/маркетинговая компания года”, а победителей “Препарат года” наградят в двух дополнительных подноминациях: “Рецептурный препарат” и “Безрецептурный препарат”.

Получить более подробную информацию о премии “Платиновая унция”, а также подать заявку на участие в конкурсе можно на сайте www.uncia.ru

Организатор церемонии награждения

ООО “Коммуникационное агентство “Эр Экс Код”

+7 (495) 775-73-65 доб.35645

+7 (963) 682-02-62

E-mail: info@uncia.ru

123317, Москва, Пресненская наб., 6, стр. 2, Башня “Империya”

ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОККЛЮЗИИ ОДНОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЁМОМ ST

Хафизов Р.Р.¹, Загидуллин Б.И.², Лакман И.А.³, Мустафина И.А.¹, Загидуллин Н.Ш.^{1,3}

В диагностике инфаркта миокарда с подъёмом сегмента (ИМпST) основную роль играют электрокардиография (ЭКГ), которая позволяет определить не только наличие самого инфаркта миокарда, но, во многих случаях, и локализацию окклюзии.

Цель. Изучение эффективности топической диагностики поражения коронарных артерий при ИМпST с однососудистым поражением с помощью ЭКГ.

Материал и методы. Были исследованы 200 пациентов (59,9±0,93 лет) с ИМпST с однососудистым поражением коронарных артерий. Оценена точность диагностики локализации коронарной окклюзии в трёх коронарных артериях и в 2-х сегментах в каждой из них с помощью созданного алгоритма диагностики.

Результаты. Создан алгоритм диагностики многососудистого поражения трёх коронарных артерий, позволяющий проводить топическую диагностику поражения передней межжелудочковой артерии (чувствительность 92,2% и специфичность 96,5%), правой коронарной артерии (92,3% и 95,1%) и, в меньшей степени, огибающей артерии (81,5% и 66,7%), а также 2-х секторов в каждой из них с чувствительностью 48,8-66,7% и специфичностью 60,0-74,5%.

Заключение. При ИМпST созданы алгоритм, а также программа, позволяющая рассчитать риск окклюзии конкретной коронарной артерии и её сегментов, а также риск летального исхода.

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 43–46

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-43-46>

Ключевые слова: ИМпST, электрокардиограмма, биомаркеры, моноартериальное поражение, окклюзия.

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа; ²ГАУЗ Республики Татарстан Больница скорой медицинской помощи, Набережные Челны; ³ФГБОУ ВО Уфимский государственный авиационный технический университет, Уфа, Россия.

Хафизов Р.Р. — врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2, Загидуллин Б.И. — к.м.н., зав. отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Лакман И.А. — к.т.н., доцент кафедры вычислительной математики и кибернетики, Мустафина И.А. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Загидуллин Н.Ш.* — д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

znafal@mail.ru

GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ПТА — передняя тупая артерия, ЭКГ — электрокардиография

Рукопись получена 06.02.2017

Рецензия получена 21.05.2017

Принята к публикации 23.05.2017

TOPICAL DIAGNOSTICS OF SINGLE CORONARY ARTERY OCCLUSION IN ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS

Khafizov R. R.¹, Zagidullin B. I.², Lakman I. A.³, Mustafina I. A.¹, Zagidullin N. Sh.^{1,3}

In ST elevation myocardial infarction (STEMI) diagnostics, main role is played by electrocardiography (ECG), which makes it to define MI itself as, in many cases, localization of occlusion.

Aim. To investigate on the efficacy of topical diagnostics of coronary arteries lesion in STEMI with single vessel disease, by ECG.

Material and methods. Totally, 200 STEMI patients (59,9±0,93 лет) included, with single vessel disease. The accuracy of diagnostics evaluated, of the coronary occlusion localization in three coronary arteries and in 2 segments in each of them, by original diagnostical algorithm.

Results. An algorithm invented, for diagnostics of multivessel disease of three coronary arteries, that makes it to perform topical diagnostics of the left anterior descending artery (sensitivity 92,2% and specificity 96,5%), of the right coronary artery (92,3% and 95,1%) and, at lesser grade, of the circumflex artery (81,5% and 66,7%), as two sectors in each of them with sensitivity 48,8-66,7% and specificity 60,0-74,5%.

Conclusion. In STEMI, an algorithm invented, and the software that calculates risk of occlusion of an exact coronary artery and its segments, as the risk of fatal outcome.

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 43–46

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-43-46>

Key words: STEMI, electrocardiography, biomarkers, single vessel lesion, occlusion.

¹Bashkirsky State Medical University of the Ministry of Health, Ufa; ²SAHI of Tatarstan Republic, Hospital of Emergency Care, Naberezhnye Chelny; ³Ufinsky State Aviation Technics University, Ufa, Russia.

Как известно, инфаркт миокарда (ИМ) можно диагностировать при обнаружении увеличения кардиоспецифического тропонина и одного из следующих признаков: кардиалгии, новых изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), в том числе патологического зубца Q и визуального подтверждения некроза миокарда [1]. За многие годы использования ЭКГ не утратила своего значения в диагностике

ИМ, особенно ИМ с подъёмом ST (ИМпST). Показатели ЭКГ способны показать не только локализацию поражённой стенки миокарда, но и выявить топику поражённой коронарной артерии (КА) и даже уровень окклюзии [2]. Возможность определения локализации поражения позволит улучшить точность диагностики, увеличить скорость принятия решений, определить первоочередность обследо-

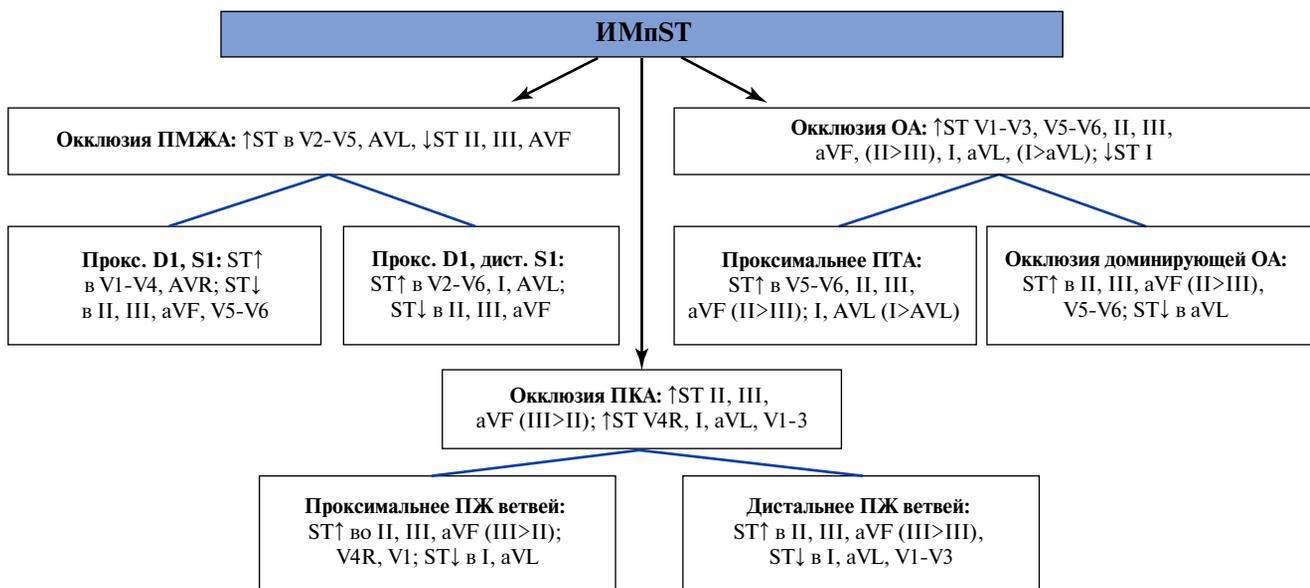


Рис. 1. Алгоритм диагностики ИМпСТ с определением окклюзированной артерии и двух секторов в каждой артерии по данным ЭКГ.

дования КА, своевременно подготовить необходимые расходные материалы, а также предупредить осложнения, ассоциированные с поражением того или иного коронарного сосуда. Рядом исследователей созданы алгоритмы диагностики топического поражения КА по показателям стандартной ЭКГ [3, 4], однако они являются несколько громоздкими и сложными для использования в реальной клинической практике.

Целью исследования было улучшение диагностики ИМпСТ у пациентов с однососудистым поражением КА с помощью стандартной электрокардиографии.

Материал и методы

Было обследовано 200 пациентов (59,9±5,4 лет), поступивших в больницу Скорой Медицинской Помощи г. Набережные Челны в 2011-2013гг с диагнозом ИМпСТ, которым была выполнена коронароангиография (КАГ) с определением однососудистого поражения КА. У 200 пациентов было проведено сплошное проспективное исследование для создания и определения эффективности алгоритма диагностики поражения КА и их сегментов по ЭКГ. Критериями включения в исследование были ИМпСТ, давность заболевания до 12 ч, возможность проведения КАГ и моноартериальная коронарная окклюзия. У всех больных КАГ была проведена по стандартной методике на ангиографических установках Siemens Artis Zee Ceiling и Siemens Artis Zee Biplane и Phillips Allura.

Электрокардиограммы, полученные при первичном поступлении в стационар, были проанализированы с помощью модифицированного алгоритма [5]

диагностики поражения КА по А. Bayes DeLuna (2007), который является весьма громоздким и сложно выполнимым в реальной клинической практике [3]. В модифицированном алгоритме возможно ориентироваться на наличие подъёма ST или депрессию в стандартных отведениях I, II, III, усиленных отведениях от конечностей AVL, AVR, AVF и 6 грудных отведений (рис. 1). Для диагностики окклюзии правой КА (ПКА) использовано определение депрессии/элевации ST в отведении V_{4R} на правой половине грудной клетки симметрично V₄. Затем было проведено сравнение полученного алгоритма с данными КАГ у больных с ИМпСТ с определением его чувствительности и специфичности для каждой артерии. Эффективность алгоритма оценивали по чувствительности и специфичности при сравнении предполагаемых окклюзий по ЭКГ при поступлении в стационар и реального поражения КА по данным КАГ.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

ЭКГ и диагностика поражения КА. При ИМпСТ с окклюзией передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) алгоритм диагностики поражения каждой из трех КА (рис. 1) показал высокую чувствительность и специфичность (соответственно, 96,5 и 96,5%), что, вероятно, связано с поражением передней стенки миокарда с лучшей передачей электриче-

Таблица 1

Чувствительность и специфичность алгоритма в отношении окклюзии трёх КА при ИМпСТ

Коронарная артерия	ПМЖА	ПКА	ОА
n	87	37	79
Чувствительность, %	96,5	92,3	81,5
Специфичность, %	96,5	95,1	66,2

Таблица 2

Оценка чувствительности и специфичности топической диагностики поражения КА с помощью ЭКГ-алгоритмов у пациентов с ИМпСТ

Коронарная артерия	ПМЖА		ОА		ПКА	
Сегменты	Прокс. D1, S1	Прокс. D1, дист. S1	Прокс. ПТА	Домин. ОА	Прокс. ПЖ вет.	Дист. ПЖ вет.
n	28	51	7	9	30	41
Чувствительность, %	60,7	68,6	57,1	77,8	60	48,8
Специфичность, %	53,13	74,5	66,7	70	51,2	71,4

ского сигнала на грудные электроды (табл. 1) [6]. Высокие результаты чувствительности и специфичности были получены и при поражении ПКА (92,3 и 95,1%). При анализе огибающей артерии (ОА) установлены сравнительно низкие показатели как чувствительности (81,5%), так и специфичности (66,2%), что может быть следствием как меньшей зоны кровоснабжения и, соответственно, возможного поражения миокарда, так и меньшей зоны отражения повреждения на ЭКГ.

В дальнейшем были изучены возможности диагностики окклюзии двух секторов в каждой из трех КА. ЭКГ, полученные при госпитализации, были проанализированы с помощью модифицированного алгоритма по А. Bayes DeLuna (2007) [2] для двух секторов для каждой из трех КА. При поражении ПМЖА были выбраны два сектора каждой КА и соответствующие им сегменты: окклюзия проксимальнее ветвей D1 и S1 — сегмент 6 и окклюзия проксимальнее ветвей D1 и дистальнее S1 — сегмент 7. Для поражения ОА нами были выбраны два сектора и соответствующие им сегменты: окклюзия проксимальнее передней тупой артерии (ПТА) — сегмент 11 и окклюзия доминирующей огибающей артерии — сегменты 13, 14. При окклюзии ПКА были выбраны два сектора и соответствующие им сегменты: окклюзия проксимальнее передних желудочковых ветвей — сегмент 2 и окклюзия дистальнее правожелудочковых ветвей — сегменты 3, 4 (рис. 2). В соответствии с созданным алгоритмом было проведено их тестирование, результаты которого представлены в таблице 2. Для двух секторов при поражении ПМЖА чувствительность составила 60,7 и 68,6%, специфичность — 53,13 и 74,5%, для секторов в ОА: чувствительность — 57,1 и 77,8% и специфичность — 66,7 и 70% и для ПКА чувствительность — 48,8 и 60,0% и специфичность — 51,2 и 71,4%.

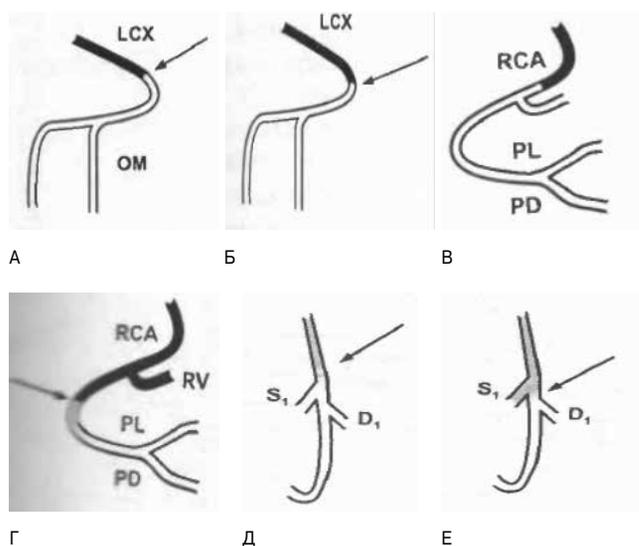


Рис. 2 (А, Б, В, Г, Д, Е). Сегменты при окклюзии ОА проксимальнее ПТА (А) и при окклюзии выражено доминирующей ОА (Б); при окклюзии ПКА проксимальнее передней желудочковой ветви (В) и при окклюзии ПМЖА проксимальнее D1 и дистальнее S1 (Г); при окклюзии ПМЖА проксимальнее ветвей D1 и S1 (Д) и проксимальнее D1 и дистальнее S1 (Е).

Обсуждение

Показатели чувствительности и специфичности при тестировании созданного алгоритма диагностики окклюзированной артерии при ИМпСТ находились в диапазоне 50-75%, что несколько меньше, чем в аналогичных исследованиях [3, 4, 7]. В частности, в исследовании Birnbaum Y, et al. (2003) элевация ST в I, AVL и депрессия ST в III, AVF при окклюзии проксимальной части ПМЖА имели чувствительность 76% и специфичность 81%. В связи с вариабельностью анатомического расположения ОА и её ветвей для данной КА эффективность алгоритма снижается (для сектора “проксимальнее ПТА” чувствительность определялась

как 57,1% и специфичность 66,7%), однако, он был более точен для сектора “окклюзия доминирующей ОА” (77,8 и 70%, соответственно). Для ПКА показатели чувствительности и специфичности были относительно невысокими, что, возможно, связано с тем, что ишемия и некроз миокарда попадают в “слепую” для стандартной ЭКГ зону.

В качестве практического применения полученных данных создана информационная система топической диагностики поражения КА при ИМпСТ (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014661055 от 28.08.2014). Работу информационной системы можно представить в виде выполнения следующих этапов: на первом этапе информация о больном и результатах его обследования заносится в базу данных, на втором — на основании данных ЭКГ рассчитывается риск поражения конкретной КА, и на третьем — риск окклюзии двух секторов в каждой из них. Как продолжение данного исследования было создано приложение, функционирующее на мобильных телефонах и планшетах, имеющих операционную систему “Андроид”, и которое можно интегрировать в электронные системы учета пациентов и диагностики.

Результаты исследования несколько ограничены количеством включенных пациентов (n=200), выбором только моноартериального поражения при ИМпСТ, а также фактом, что были исследованы только два наиболее встречающихся сектора поражения каждой артерии, что несколько снижает специфичность модели. Кроме того, в связи с анатомическими особенностями кровоснабжения миокарда

возможно несоответствие изученных выше секторов КА и сегментов миокарда.

Заключение

1. При ИМпСТ с однососудистым поражением создан алгоритм диагностики поражения трех основных КА, который позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью производить топическую диагностику поражения ПМЖА — соответственно, 92,2% и 96,5%, ПКА — 92,3% и 95,1% и в меньшей степени ОА — 81,5% и 66,7%. Разработаны алгоритмы диагностики поражения двух секторов в каждой из трех основных КА и изучена их эффективность. Для двух секторов при поражении ПМЖА чувствительность составила 60,7 и 68,6%, специфичность — 53,13 и 74,5%, для секторов ОА — чувствительность 57,1 и 77,8% и специфичность — 66,7% и 70% и для ПКА чувствительность — 48,8 и 60% и специфичность — 51,2% и 71,4%.

2. Создана информационная система, позволяющая на амбулаторном и стационарном этапах рассчитать риск окклюзии конкретной КА, её сегментов и риск летального исхода как для стационарных компьютеров, так и мобильных устройств, имеющих операционную систему “Андроид”.

Благодарности. Исследование было проведено при поддержке гранта Российского гуманитарного научного фонда (15-36-01255) “Создание модели оценки риска неблагоприятных исходов у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы” и гранта Президента РФ для молодых докторов наук МД-7395.2016.7.

Литература

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2012; 126: 2020-35.
2. Macias M, Peachey J, Mattu A, Brady WJ. The electrocardiogram in the ACS patient: high-risk electrocardiographic presentations lacking anatomically oriented ST-segment elevation. *Am J Emerg Med*. 2016; 34 (3): 611-7.
3. Bayes de Luna A. Basic electrocardiography. Normal and abnormal ECG patterns. 2007: 174p.
4. Birnbaum Y, Drew BJ. The electrocardiogram in ST elevation acute myocardial infarction: correlation with coronary anatomy and prognosis. *Postgrad Med J* 2003; 79 (935): 490-504.
5. Khafizov RR, Zagidullin BI, Zagidullin NSh, et al. Topical ECG-coronary arteries diagnostics in STEMI. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2014; 19 (4): 41-7. (In Russ.) Хафизов Р.Р., Загидуллин Б.И., Загидуллин Н.Ш., и др. Возможности топической ЭКГ-диагностики поражения коронарных артерий при остром коронарном синдроме с подъёмом сегмента ST. *Российские медицинские вести*. 2014; 19 (4): 41-7.
6. Lee Y, Lim YH, Shin J, Kim KS. A case report of type VI dual left anterior descending coronary artery anomaly presenting with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012; 13; 12: 101.
7. Antman EM, Jessup M. Clinical practice guidelines for chronic cardiovascular disorders: a roadmap for the future. *JAMA*. 2014; 26: 311 (12): 1195-6.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, СОЧЕТАННЫМ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Белая И. Е.

Цель. Изучить эффективность тиотриазолина (ТТЗ) в комплексном лечении больных в остром периоде инфаркта миокарда, сочетанного со стеатозом печени.

Материал и методы. Обследовано 32 больных с острым инфарктом миокарда левого желудочка, сочетанным с неалкогольной жировой болезнью печени. Исследование электрической активности сердца проводилось на усовершенствованном полиграфе с регистрацией электро- и векторкардиограммы до и после трехнедельной базисной терапии 16 больных (13 мужчин и 3 женщины, средний возраст — 60,5±3,74 лет) и лечения с добавлением ТТЗ 16 больных (8 мужчин и 8 женщин, средний возраст — 62,94±2,71 года).

Результаты. При лечении базисными препаратами определялось дальнейшее уменьшение электродвижущей силы сердца с замедлением проведения импульса и нарушением процессов поздней реполяризации в миокарде желудочков и предсердий при уменьшении зоны повреждения в левом желудочке и перегрузки предсердий. Одновременное применение ТТЗ и базисных препаратов вызвало минимальные положительные сдвиги в электродвижущей силе сердца. Кроме того, отмечались увеличение зоны ишемии за счет уменьшения зоны повреждения миокарда, более выраженная нормализация полости левого предсердия и регистрировалась стабилизация процессов реполяризации в предсердиях.

Заключение. Под влиянием комбинированного лечения с применением ТТЗ достоверно снизилась степень выраженности нарушений электрической активности сердца по сравнению с базисной терапией.

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 47–55

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-47-55>

Ключевые слова: острый период инфаркта миокарда, неалкогольная жировая болезнь печени, векторкардиограмма, тиотриазолин.

Государственное учреждение Луганский государственный медицинский университет, Луганск.

Белая И. Е. — доцент кафедры факультетской терапии.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

belayainna@mail.ru

ВКГ — векторкардиограмма, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, СП — стеатоз печени, ТТЗ — тиотриазолин, ЭДС — электродвижущая сила.

Рукопись получена 06.02.2017

Рецензия получена 07.02.2017

Принята к публикации 17.02.2017

OPTIMIZATION OF PATIENTS MANAGEMENT IN MYOCARDIAL INFARCTION COMORBIDITY WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Belaya I. E.

Aim. To investigate on the efficacy of thiotriazoline (TTZ) in complex management of acute myocardial infarction (AMI) patients with hepatic steatosis.

Material and methods. Totally, 32 left ventricle AMI patients included, comorbid with non-alcoholic fatty liver disease. Assessment of electrical activity of myocardium was done on improved polygraph with electro- and vectorcardiogram registration before and post three week basic therapy in 16 patients (13 males and 3 females, mean age — 60,5±3,74 y.o.) and management with added TTZ (8 males and 8 females, mean age — 62,94±2,71 y.o.).

Results. On basic therapy, there was ongoing decline in electromotive force of the heart with slower impulse conduction and disordered repolarization in atrial myocardium, with decreasing area of damage in the left ventricle and atrial overload. Concomitant TTZ usage with basic therapy led to minimal positive shifts in electromotive force of the heart. Also, there was increase of ischemia zone due to

decrease of myocardial damage area, more prominent normalization of left atrium compartment and stabilization of repolarization processes in atria.

Conclusion. Under the combination treatment by TTZ there was significant change of the grade of electrical activity of the heart electrical activity disorder comparing to basic therapy.

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 47–55

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-47-55>

Key words: acute period of myocardial infarction, non-alcoholic fatty liver disease, vectorcardiography, thiotriazoline.

Lugansk State Medical University, Lugansk.

В структуре смертности от ишемической болезни сердца на долю инфаркта миокарда (ИМ) приходится до 11,6%, при этом больничная летальность от ИМ составляет 15–16% [1]. В последние годы наблюдается тенденция к омоложению контингента заболевших, неблагоприятному течению заболевания, особенно при сопутствующей патологии. Наиболее распространенной полипатией является сочетание ИМ и неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) [2]. При данной коморбидной патологии определяются взаимное усиление и длительное поддержание

свободнорадикальных процессов, что приводит к массивному повреждению клеток миокарда и печени, обуславливая развитие оксидативного стресса. В связи с этим, приоритетным является поиск лекарственных веществ, которые могут потенцировать действие базисных препаратов. Оптимальный цитопротектор должен положительно влиять на метаболизм, процессы энергообеспечения, ионный гомеостаз, оказывать мембраностабилизирующее и антиапоптотическое действие на кардиомиоциты и гепатоциты. Этим условиям отвечает метабо-

лический препарат тиотриазолин (ТТЗ), в основе физиологических эффектов которого лежит способность “улавливать” активные формы кислорода в клетках благодаря наличию в структуре тиоловой группы [3, 4].

Применение ТТЗ на фоне базисной терапии при остром коронарном синдроме способствовало более быстрому купированию болевого синдрома, стабилизации зоны ИМ и предотвращению развития его осложнений и рецидивов. В остром периоде ИМ препарат уменьшал количество нарушений сердечного ритма и повышал толерантность к физической нагрузке. Также доказана его эффективность у больных с постинфарктной стенокардией и безболевого ишемией миокарда [5-7].

Установлено более выраженное положительное влияние ТТЗ на течение хронических гепатитов в сравнении с силибором, эссенциале и карсилем. Сравнительный анализ эффективности фламина, силибора, антраля и ТТЗ показал более существенное влияние последнего на уровень билирубина, белковый обмен и предотвращение цитолиза гепатоцитов. Кроме того, двойная доза ТТЗ позволяет одновременно активировать как антирадикальную, так и антиперекисную антиоксидантную защиту [8]. Некоторые исследователи выявили положительное влияние ТТЗ на активность металлоферментов и содержание в крови токоферола и аскорбиновой кислоты у больных с острым ИМ, сочетанным с хроническим гепатитом невирусного генеза [9].

Учитывая вышеизложенное, актуальным является изучение электрической активности миокарда у больных с ИМ, сочетанным с НЖБП, под влиянием базисного лечения с включением ТТЗ.

Цель исследования — изучить эффективность ТТЗ в комплексном лечении больных в остром периоде ИМ, сочетанного со стеатозом печени (СП).

Материал и методы

В инфарктном отделении Луганской городской клинической многопрофильной больницы № 1 обследовано 32 больных с острым ИМ левого желудочка (ЛЖ), сочетанным с НЖБП. Из них у 29 пациентов ИМ сочетался со СП, у 3 больных — с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

Больные были госпитализированы в первые 24 часа от начала развития ИМ. Диагноз ИМ устанавливали в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [10] по клиническим данным, результатам электрокардиографического исследования в динамике и показателям биохимических маркеров некроза. Для получения более обширной и глубокой информации о состоянии электрической активности сердца дополнительно использовалась векторкардиографическая (ВКГ) методика. В качестве регистратора применялся современный высоко-

чувствительный кардиодиагностический многофункциональный комплекс МТМ-СКМ Северодонецкого научно-производственного предприятия “Микро-терм” (“Свидетельство о государственной регистрации” № 2375/2003, регистрационный номер 19081403 от 26 декабря 2003г, Украина). Векторкардиографически фиксировали петли Р, QRS и Т в системе координат в пяти проекциях (BA_{1-5}) с последующим анализом величины максимального вектора, площади, скорости распространения импульса по трассе петель Р, QRS и Т. Также были проанализированы данные углового расхождения петель QRS-Т и QRS-Р и наличие размыкания петель QRS и Т. Оценку параметров ВКГ у больных проводили в сравнении с результатами обследования 15 фактически здоровых мужчин и 5 женщин [11]. В исследование не включались больные с повторным ИМ и ИМ без зубца Q, полной блокадой левой ножки пучка Гиса, более поздними сроками доставки в стационар, органическими поражениями клапанов и острой левожелудочковой недостаточностью III-IV класса по Killip-Kimbal, сахарным диабетом, ожирением и циррозом печени.

Состояние печени оценивалось с учетом повышения эхогенности и неоднородности ее паренхимы, нечеткости сосудистого рисунка и дистального затухания эхосигнала. Стадии жировой дегенерации определялись ультразвуковым методом с помощью диагностической системы DC-6 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.LTD, Китай). СП диагностировали по ультразвуковым признакам жировой дистрофии печени, отрицательным серологическим маркерам вирусного гепатита В и С, отсутствию злоупотребления алкоголем и приема гепатотоксических медикаментов. НАСГ диагностировали с использованием вышеизложенных методов исследования и на основании гипертрансаминаземии с преимущественным повышением аланинаминотрансферазы по соотношению аланинаминотрансферазы к аспаратаминотрансферазе более единицы.

В зависимости от проводимого лечения обследованные больные были разделены на две подгруппы методом случайной выборки. Первая подгруппа — 16 больных (13 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 36 до 88 лет (средний возраст — $60,5 \pm 3,74$ лет) — получала базисную терапию согласно протоколу оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST (инфарктом миокарда с зубцом Q), состоявшую из тромболитиков (по показаниям), антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов, β -адреноблокаторов, нитратов или сиднониминнов, ингибиторов АПФ, статинов (аторвастатин), анальгетиков при болях, петлевых диуретиков. Больные 2-й подгруппы — 16 человек (8 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 45 до 82 лет (средний возраст — $62,94 \pm 2,71$ года) — дополнительно к базисной терапии получали ТТЗ (в первые пять

Таблица 1

Нарушения сердечного ритма и проводимости у больных с ИМ, сочетанным с НАЖБП

№ п/п	Нарушение сердечного ритма и проводимости	Количество случаев	%
	I. Аритмии, обусловленные нарушением функции автоматизма синусового узла		
1.	Синусовая брадикардия	3	4,4%
2.	Синусовая тахикардия	5	15,6%
	II. Пассивные эктопические комплексы или ритмы		
3.	Миграция суправентрикулярного водителя ритма	1	3,1%
	III. Активные эктопические комплексы или ритмы		
4.	Суправентрикулярная экстрасистолия	8	25,0%
5.	Желудочковая экстрасистолия	8	25,3%
6.	Политопная экстрасистолия	4	12,5%
7.	Пароксизм желудочковой тахикардии (на этапе скорой помощи)	1	3,1%
	IV. Мерцание и трепетание		
8.	Персистирующая форма фибрилляции предсердий	1	3,1%
9.	Фибрилляция желудочков (с восстановлением синусового ритма)	1	3,1%
	V. Нарушение функции проводимости		
10.	Атриовентрикулярная блокада I степени	2	6,3%
11.	Атриовентрикулярная блокада II степени I типа Мобитца	1	3,1%
13.	Полная блокада правой ножки пучка Гиса	1	3,1%
14.	Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса	2	6,3%

дней внутримышечно по 2 мл 2,5% раствора 2 раза в день, а с пятого по двадцатый день — в таблетках по 100 мг 3 раза в день). Длительность курса лечения составляла в среднем 3 недели.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью компьютерной программы Statistica 6.1. Для анализа результатов использовали непараметрический U критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок, критерий Вилкоксона — для сравнения двух зависимых переменных, критерий Стьюдента — для определения возможных границ ошибок.

Результаты и обсуждение

Наиболее частым и типичным вариантом клинического течения острого ИМ у обследованных больных был ангинозный (24 больных — 75,0%). У 7 больных (21,9%) выявлен аритмический вариант ИМ. Безболевая форма ИМ отмечалась у 2 больных (6,3%). У 10 больных была резкая слабость и недомогание (31,3%). Также пациентов беспокоили одышка в состоянии покоя (62,5%), ощущение нехватки воздуха, повышенная потливость (15,6%), раздражительность и нарушение сна (31,3%). Кроме этих проявлений у 10 больных (31,3%) был дискомфорт в животе и/или боль в его правом верхнем квадранте, у трех больных (9,4%) определялась умеренная гепатомегалия. У всех больных Q-ИМ сопровождался острой левожелудочковой недостаточностью, а у 20 (62,5%) из них был диагностирован II класс по Killip-Kimball. У 16 (50,0%) пациентов диагностирован СП II стадии,

у 16 — I стадии. У больных с НАСГ (1-я подгруппа больных) зарегистрирован СП только II стадии.

При поступлении у обследованных больных электрокардиографически подтвержден острый Q-позитивный ИМ ЛЖ различной локализации. Нарушения сердечного ритма и проводимости отмечались у всех пациентов (табл. 1).

Так, клиническая картина острого периода ИМ, сочетанного с НЖБП, проявилась ангинозной болью (75,0%), сердечной недостаточностью (62,5%), аритмическим (100%), диспепсическим (31,3%), астено-невротическим (31,3%) синдромами и гепатомегалией (9,4%).

Векторкардиографически острый ИМ, сочетанный с НЖБП, характеризовался уменьшением площади петель QRS из-за снижения электродвижущей силы (ЭДС) сердца в инфарцированном желудочке; замедлением проводимости в периинфарктной зоне; перегрузкой относительно интактных (преимущественно базальных) отделов ЛЖ в виде увеличения скоростных показателей; размыканием петель QRS и T (что соответствует повреждению миокарда); увеличением площади петель T, ускорением распространения по ним импульса и разнонаправленными изменениями углового расхождения петель QRS и T за счет ишемии миокарда; увеличением площади петель P в связи с перегрузкой преимущественно левого предсердия и нарушением скорости возбуждения миокарда предсердий и процессов их поздней реполяризации, что обусловлено гетерогенностью ишемизированного миокарда предсердий (табл. 2-6).

Таблица 2

Динамика максимального вектора петель QRS, T и P векторкардиограммы под влиянием ТТЗ

Показатели	Референтная группа (n=20)	1-я подгруппа (n=16)		2-я подгруппа (n=16)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Максимальный вектор петель QRS в BA ₁ , см	1,06±0,096	1,37±0,12**	1,35±0,15	0,92±0,11	1,00±0,12
Максимальный вектор петель QRS в BA ₂ , см	0,65±0,10	1,03±0,09**	0,69±0,08**	0,65±0,05	0,52±0,06**
Максимальный вектор петель QRS в BA ₃ , см	0,99±0,18	1,29±0,14	0,91±0,09**	0,82±0,07	0,61±0,08***
Максимальный вектор петель QRS в BA ₄ , см	1,20±0,08	1,54±0,13*	1,65±0,17	1,21±0,09	1,23±0,13
Максимальный вектор петель QRS в BA ₅ , см	1,25±0,10	1,71±0,14**	1,51±0,16*	1,04±0,09*	1,17±0,11
Максимальный вектор петель T в BA ₁ , см	0,64±0,09	0,47±0,06	0,72±0,12	0,48±0,09*	0,62±0,07
Максимальный вектор петель T в BA ₂ , см	0,37±0,09	0,35±0,04	0,38±0,03	0,46±0,10	0,38±0,04
Максимальный вектор петель T в BA ₃ , см	0,48±0,13	0,31±0,04	0,55±0,06***	0,46±0,08	0,36±0,02
Максимальный вектор петель T в BA ₄ , см	0,63±0,09	0,49±0,08*	0,92±0,16*	0,45±0,06*	0,79±0,13*
Максимальный вектор петель T в BA ₅ , см	0,55±0,08	0,43±0,05*	0,74±0,11*	0,41±0,06*	0,61±0,07*
Максимальный вектор петель P в BA ₁ , см	0,14±0,03	0,13±0,01	0,11±0,01*	0,13±0,01	0,13±0,01
Максимальный вектор петель P в BA ₂ , см	0,10±0,02	0,11±0,01	0,08±0,01*	0,10±0,01	0,15±0,06
Максимальный вектор петель P в BA ₃ , см	0,09±0,02	0,11±0,01	0,08±0,004*	0,10±0,01	0,13±0,05
Максимальный вектор петель P в BA ₄ , см	0,12±0,02	0,12±0,01	0,11±0,01	0,13±0,01	0,12±0,01
Максимальный вектор петель P в BA ₅ , см	0,15±0,03	0,17±0,02	0,16±0,01	0,18±0,02	0,17±0,01

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 по сравнению с показателями в референтной группе, † — p<0,05, †† — p<0,01, ††† — p<0,001 по сравнению с показателями до лечения в каждой выборке.

Таблица 3

Динамика площади петель QRS, T и P векторкардиограммы под влиянием ТТЗ

Показатели	Референтная группа (n=20)	1-я подгруппа (n=16)		2-я подгруппа (n=16)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Суммарная площадь петель QRS	217,78±13,89	294,19±56,84	168,78±29,76**	127,33±8,87***	101,53±9,99**
Площадь петель QRS в BA ₁ , мм ²	66,58±12,56	50,08±9,17	36,75±5,87	25,94±4,87***	27,05±3,34
Площадь петель QRS в BA ₂ , мм ²	30,19±5,48	18,44±5,85***	13,80±3,36	15,54±1,95***	10,37±1,82*
Площадь петель QRS в BA ₃ , мм ²	30,25±5,47	17,92±5,65***	13,61±3,25	15,71±2,09***	10,29±1,82*
Площадь петель QRS в BA ₄ , мм ²	45,37±6,21	102,63±20,55	52,34±10,51**	35,12±4,68*	27,08±3,20*
Площадь петель QRS в BA ₅ , мм ²	45,39±6,21	105,02±21,80	52,32±10,57**	34,98±4,59*	26,16±3,25*
Площадь петель T в BA ₁ , мм ²	2,73±1,18	6,14±1,09*	11,15±3,13	3,59±1,15	4,81±0,36
Площадь петель T в BA ₂ , мм ²	1,32±0,56	2,41±0,54	1,21±0,32**	3,91±1,06**	1,66±0,48**
Площадь петель T в BA ₃ , мм ²	1,32±0,56	2,17±0,48	1,07±0,33**	2,79±0,37**	1,65±0,50*
Площадь петель T в BA ₄ , мм ²	1,91±0,67	10,76±3,54	3,12±0,58	1,77±0,43	5,92±0,77**
Площадь петель T в BA ₅ , мм ²	1,90±0,67	6,27±1,56	2,72±0,49*	2,20±0,39	5,37±0,54**
Площадь петель P в BA ₁ , мм ²	0,26±0,08	0,56±0,10*	0,51±0,05	0,48±0,10	0,48±0,06
Площадь петель P в BA ₂ , мм ²	0,13±0,05	0,44±0,07***	0,28±0,04**	0,36±0,08**	0,24±0,03
Площадь петель P в BA ₃ , мм ²	0,13±0,04	0,36±0,05***	0,27±0,04*	0,35±0,08**	0,21±0,03
Площадь петель P в BA ₄ , мм ²	0,15±0,06	0,28±0,04*	0,21±0,04	0,38±0,06**	0,19±0,04*
Площадь петель P в BA ₅ , мм ²	0,15±0,06	0,27±0,04*	0,20±0,04	0,36±0,06**	0,18±0,04*

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 по сравнению с показателями в референтной группе, † — p<0,05, †† — p<0,01, ††† — p<0,001 по сравнению с показателями до лечения в каждой выборке.

У всех обследованных больных ангинозная боль была купирована в течение первых двух часов от начала заболевания.

Лечение базисными препаратами больных 1-й подгруппы способствовало купированию аритмий в 68,8% случаев: у трех больных сохранялись единичные желудочковые экстрасистолы, у одного — персистирующая форма фибрилляции предсердий и в одном случае

зарегистрирован пароксизм желудочковой тахикардии с восстановлением синусового ритма. У 50% больных острая левожелудочковая недостаточность II класса по Killip-Kimbal стабилизировалась на уровне I класса. В 60% случаев уменьшились проявления астено-невротического синдрома. Однако под влиянием терапии отсутствовала динамика диспепсического и гепатомегалического синдромов.

Таблица 4

**Динамика углового расхождения петель QRS-T и QRS-P
и размыкания петель QRS и T векторкардиограммы под влиянием ТТЗ**

Показатели	Референтная группа (n=20)	1-я подгруппа (n=16)		2-я подгруппа (n=16)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Угловое расхождение QRS-T в BA_1 , °	30±15	67,44±13,64**	64,06±14,06	97,25±17,06***	28,81±7,49***
Угловое расхождение QRS-T в BA_2 , °	110±20	94,31±10,50	107,31±10,06	78,00±13,98	89,00±16,02
Угловое расхождение QRS-T в BA_3 , °	150±15	123,25±8,93*	119,25±15,37	110,25±15,62	116,37±13,59
Угловое расхождение QRS-T в BA_4 , °	10±3	71,63±18,59	63,69±16,29	42,50±12,69	26,88±6,46
Угловое расхождение QRS-T в BA_5 , °	12±4	48,88±15,37	75,44±15,07*	38,19±10,25*	33,38±6,17
Угловое расхождение QRS-P в BA_1 , °	45±5	31,31±6,19	37,19±10,33	75,75±15,49*	54,69±14,11
Угловое расхождение QRS-P в BA_2 , °	90±20	55,50±9,04*	59,81±7,94	30,56±6,23***	57,88±4,49**
Угловое расхождение QRS-P в BA_3 , °	140±10	33,94±7,30***	39,88±10,81	43,13±11,71***	58,94±8,88
Угловое расхождение QRS-P в BA_4 , °	12±3	32,13±3,98***	44,00±6,95	73,75±10,42***	60,38±11,61
Угловое расхождение QRS-P в BA_5 , °	7±3	16,88±2,28***	29,19±4,45**	41,38±6,16***	42,25±10,96
Размыкание петель QRS и T в BA_1 , мм	-	2,46±0,54	0,98±0,13**	0,87±0,14	0,99±0,13
Размыкание петель QRS и T в BA_2 , мм	-	1,54±0,22	0,53±0,05**	1,12±0,23	0,72±0,08
Размыкание петель QRS и T в BA_3 , мм	-	1,51±0,22	0,54±0,05**	0,89±0,15	0,82±0,12
Размыкание петель QRS и T в BA_4 , мм	-	3,39±0,71	0,97±0,18**	0,91±0,17	0,82±0,16
Размыкание петель QRS и T в BA_5 , мм	-	2,37±0,52	1,01±0,18*	0,88±0,19	0,73±0,12

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями в референтной группе, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения в каждой выборке.

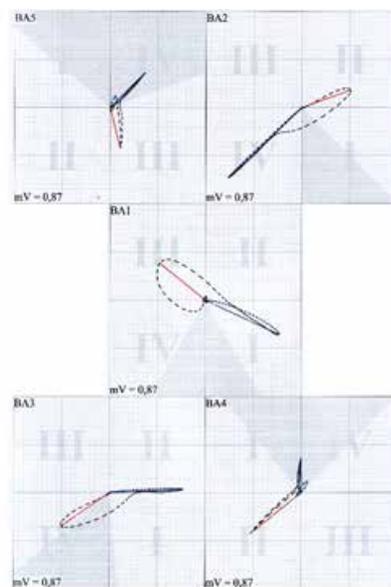
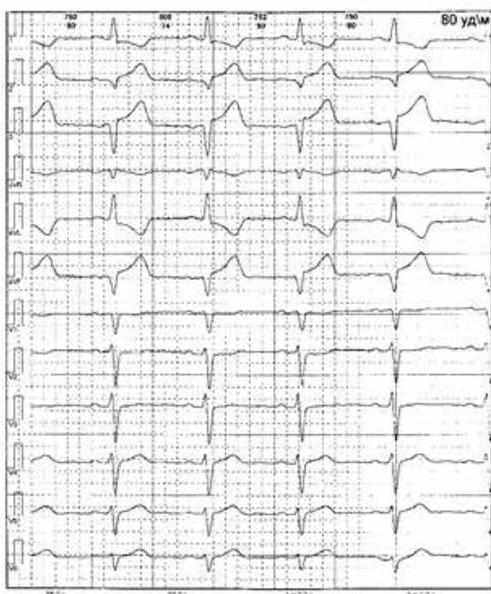


Рис. 1. Электро- и векторкардиограмма больного Р. до базисного лечения с включением ТТЗ.

Применение ТТЗ в комплексном лечении больных 2-й подгруппы позволило ликвидировать аритмию в 81,3% случаев (у двух больных сохранились суправентрикулярные экстрасистолы, у одного — единичные желудочковые экстрасистолы). У 70% пациентов определялось понижение класса острой левожелудочковой недостаточности со II до I. Проявления астено-невротического синдрома уменьшились у 60% больных. У двух больных дискомфорт

в правом подреберье после лечения не беспокоил (при изначально нормальных размерах печени).

В процессе лечения выявлены особенности изменения электрической активности сердца под влиянием базисного лечения, а также при его комбинации с ТТЗ (рис. 1, 2).

Суммарная площадь QRS уменьшилась на 42,6% ($p < 0,01$) под влиянием базисного лечения за счет четвертой и пятой проекций ($p < 0,01$), а при добав-

Таблица 5

Динамика скорости распространения возбуждения по петлям QRS векторкардиограммы под влиянием ТТЗ

Показатели	Референтная группа (n=20)	1-я подгруппа (n=16)		2-я подгруппа (n=16)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
В области вектора начального отклонения в VA_1	11,46±4,49	15,85±0,61*	6,46±0,31*	14,19±1,92	16,88±4,78
В области вектора конечного отклонения в VA_1	16,72±1,97	18,15±1,47	16,86±0,83	15,58±0,97	15,22±0,76
В начальной части петли в VA_1	40,84±3,80	41,16±3,35	38,94±4,36	30,26±3,14*	27,67±2,64
В конечной части петли в VA_1	41,49±2,79	41,56±5,26	40,56±4,41	33,35±3,02*	31,37±2,25
В области вектора начального отклонения в VA_2	13,39±1,88	11,71±1,37	9,51±1,03	12,26±1,17	10,76±1,21
В области вектора конечного отклонения в VA_2	12,92±2,41	9,07±0,49	8,17±0,59	11,66±0,89	13,33±0,99
В начальной части петли в VA_2	28,92±3,24	24,25±2,36	20,88±2,03*	19,98±0,70***	16,57±1,02*
В конечной части петли в VA_2	24,10±2,76	20,97±1,44	18,13±1,39*	18,01±1,25**	16,59±1,08
В области вектора начального отклонения в VA_3	17,82±2,38	12,31±1,59***	10,23±1,08*	14,49±1,25	10,94±0,39
В области вектора конечного отклонения в VA_3	9,45	10,23±0,93	7,77±0,24	10,64±1,95	-
В начальной части петли в VA_3	41,96±5,71	31,79±3,97	26,49±3,01*	26,19±1,02***	18,57±1,30***
В конечной части петли в VA_3	28,39±4,13	25,61±1,68	23,04±2,04	22,32±1,53*	15,48±1,38***
В области вектора начального отклонения в VA_4	9,47±1,69	10,88±0,19	9,75±1,12*	13,85±0,47***	8,89±0,55
В области вектора конечного отклонения в VA_4	14,48±1,80	20,87±1,82*	15,69±1,68*	20,90±1,04***	16,21±0,49*
В начальной части петли в VA_4	40,23±3,02	44,17±3,78	45,97±5,03	39,60±2,94	32,48±3,22*
В конечной части петли в VA_4	44,59±2,30	53,09±4,12*	50,48±4,27	34,72±4,09*	33,76±2,76
В области вектора начального отклонения в VA_5	9,81±1,69	12,78±1,36	11,48±0,89	12,82±0,76	8,19±0,23
В области вектора конечного отклонения в VA_5	12,58±1,37	21,33±2,39*	16,16±1,66	18,06±1,03***	16,98±0,99
В начальной части петли в VA_5	44,70±4,03	47,61±4,18	44,94±4,54	31,93±1,71***	30,99±1,90
В конечной части петли в VA_5	44,43±2,92	49,36±4,47	46,59±4,88	36,86±2,67**	33,65±2,55

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями в референтной группе, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения в каждой выборке.

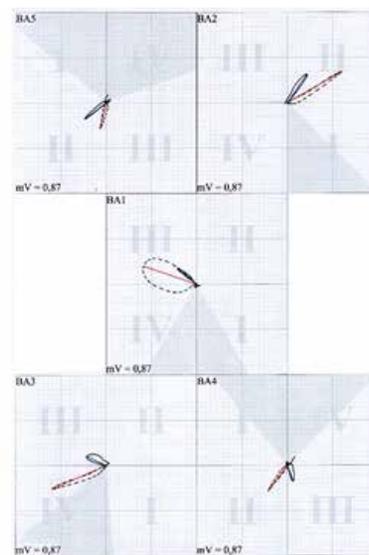
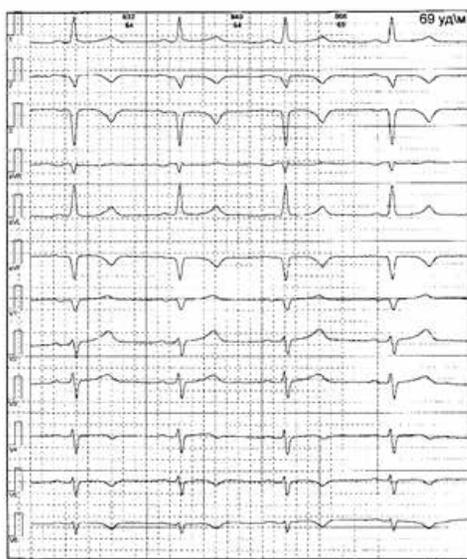


Рис. 2. Электро- и векторкардиограмма больного P. на 20-й день базисного лечения с включением ТТЗ.

лении ТТЗ — на 20,3% в связи с уменьшением площади в $VA_{2,5}$ ($p < 0,05$). Изменения максимального вектора петель QRS эквивалентны изменению их площадей. В 1-й подгруппе определялось уменьшение максимального вектора в $VA_{2,3,5}$ на 11,7-33,0% ($p < 0,05-0,01$), во 2-й подгруппе — на 20,0-25,6% в VA_2 ($p < 0,01$) и в VA_3 ($p < 0,001$) (табл. 2, 3). Умень-

шение суммарной площади петель QRS соответствует снижению ЭДС сердца в остром периоде ИМ. Это объясняется уменьшением генерирования ЭДС в зоне некролиза [12]. При этом у больных, получавших дополнительно к базисному лечению ТТЗ, уменьшение площади выражено в меньшей степени.

Таблица 6

Динамика скорости распространения возбуждения по петлям Т и Р векторкардиограммы под влиянием ТТЗ

Показатели	Референтная группа (n=20)	1-я подгруппа (n=16)		2-я подгруппа (n=16)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
В начальной части петли Т в VA_1	5,38±0,85	3,77±0,32***	6,16±0,77*	3,79±0,74***	4,71±0,31
В конечной части петли Т в VA_1	8,78±1,31	4,59±0,45***	6,54±0,60*	4,26±0,63***	5,79±0,55*
В начальной части петли Т в VA_2	3,48±0,73	2,78±0,21***	3,09±0,19	2,94±0,34***	3,51±0,45
В конечной части петли Т в VA_2	4,99±1,14	3,33±0,28***	3,82±0,27*	4,13±0,62***	3,79±0,37
В начальной части петли Т в VA_3	4,51±1,08	2,67±0,29***	4,27±0,42***	3,21±0,29***	2,93±0,18
В конечной части петли Т в VA_3	6,49±1,62	3,24±0,39***	5,47±0,57***	4,47±0,53***	3,54±0,18*
В начальной части петли Т в VA_4	5,29±0,78	4,04±0,48***	6,24±0,86**	3,34±0,28***	5,66±0,66*
В конечной части петли Т в VA_4	8,65±1,38	4,92±0,61***	7,15±0,78*	4,58±0,48***	6,80±0,89*
В начальной части петли Т в VA_5	4,60±0,59	3,52±0,47***	5,48±0,70***	2,92±0,27***	5,22±0,58**
В конечной части петли Т в VA_5	7,84±1,12	4,42±0,47***	6,96±0,67*	3,76±0,38***	5,49±0,51*
В начальной части петли Р в VA_1	3,34±0,43	3,06±0,09***	2,97±0,15	2,81±0,21***	3,24±0,12
В конечной части петли Р в VA_1	3,52±0,52	2,75±0,11***	2,86±0,11	2,62±0,19***	2,83±0,09
В начальной части петли Р в VA_2	2,61±0,33	2,49±0,12***	2,23±0,11*	2,27±0,12***	2,27±0,09
В конечной части петли Р в VA_2	2,59±0,43	2,16±0,10***	1,93±0,12**	1,84±0,16***	1,87±0,09
В начальной части петли Р в VA_3	2,65±0,34	2,69±0,19***	2,11±0,08**	2,35±0,10***	2,17±0,11
В конечной части петли Р в VA_3	2,20±0,29	2,09±0,14***	1,99±0,12	1,94±0,14***	1,85±0,06
В начальной части петли Р в VA_4	2,74±0,35	2,54±0,09***	2,46±0,13	2,58±0,12***	2,52±0,11
В конечной части петли Р в VA_4	3,26±0,51	2,36±0,12***	2,39±0,16	2,50±0,17***	2,52±0,09
В начальной части петли Р в VA_5	3,14±0,43	3,45±0,20***	3,26±0,17	3,31±0,17***	3,27±0,15
В конечной части петли Р в VA_5	4,13±0,63	3,28±0,22***	3,17±0,23	2,96±0,21***	3,13±0,20

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями в референтной группе, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения в каждой выборке.

У всех обследованных больных к концу третьей недели лечения отмечалось замедление проведения импульса по миокарду. Так, в 1-й подгруппе данные изменения выявлены в области вектора начального отклонения в $VA_{1,3}$, в начальной части петли QRS в $VA_{2,3}$ и в конечной ее части во второй проекции ($p < 0,05$), что соответствует уменьшению скорости на 11,7-59,2%. Ухудшение проводимости у больных 2-й подгруппы наблюдалось в начальной части петли QRS в $VA_{2,3,4}$ и в конечной части в третьей проекции ($p < 0,05-0,001$) и определяет снижение скорости на 17,9-30,6% (табл. 5). В зоне ишемии это обусловлено частичной деполяризацией — уменьшением тока покоя клетки при повышении внеклеточной концентрации ионов калия более 8 ммоль/л, инактивацией быстрых натриевых каналов клеточных мембран. Данные изменения приводят к угнетению скорости нарастания фронта потенциала действия и уменьшению его амплитуды, а, следовательно, к нарушению проводимости по миокарду [13, 14].

Уменьшение скоростных показателей в области вектора начального отклонения в VA_4 на 10,4% в 1-й подгруппе и в области вектора конечного отклонения в VA_4 ($p < 0,05$) в двух подгруппах на 24,8% и на 22,4%, соответственно, (табл. 5) свидетельствует о тенденции к нормализации скорости, что может быть связано с уменьшением перегрузки относительно интактных базальных отделов ЛЖ.

В 1-й подгруппе больных размыкание петель QRS и Т уменьшилось в $VA_{1,5}$ на 60,2-71,4% ($p < 0,05-0,01$), что указывает на снижение разницы потенциалов в период между деполяризацией и реполяризацией при нивелировании зоны повреждения. Во 2-й подгруппе достоверных изменений степени размыкания петель QRS и Т в процессе лечения не выявлено (табл. 4). Динамика уменьшения размыкания петель QRS и Т при ВКГ-исследовании прежде всего связана с эффективностью проводимой тромболитической терапии. Так, восстановление кровотока на уровне тканей выявлено у 5 больных 1-й подгруппы, тогда как во 2-й подгруппе удовлетворительный тромболитический зарегистрирован только у одного больного, а у трех тромболитическая терапия была неэффективной. Поэтому наиболее значимое сокращение зоны повреждения миокарда отмечается в 1-й подгруппе больных.

Площадь петель Т в 1-й подгруппе больных уменьшилась в $VA_{2,3,5}$ на 49,8-55,7% ($p < 0,05-0,01$), за счет удлинения петель увеличился их максимальный вектор в VA_3 ($p < 0,001$) и в $VA_{4,5}$ ($p < 0,05$) на 72,1-77,4%. Это может свидетельствовать о недостаточно выраженном восстановлении обмена веществ на периферии зоны повреждения. Во 2-й подгруппе в $VA_{2,3}$ отмечается уменьшение петель Т на 40,9-57,5% ($p < 0,05-0,01$), а в четвертой и пятой проекциях — их увеличение в 2,4-3,3 раза ($p < 0,01$) при соответствующей

шем увеличении максимального вектора на 48,8-75,6% ($p < 0,05$) (табл. 2, 3). Добавление к базисному лечению ТТЗ, по-видимому, способствует более интенсивному восстановлению обмена веществ в мышечных волокнах, находящихся в состоянии глубокого повреждения, и их переходу в состояние трансмуральной ишемии.

Скорость проведения импульса увеличилась по всей петле Т в VA_1 , $VA_{3,5}$ и в конечной ее части в VA_2 на 14,7-68,8% ($p < 0,05-0,001$) в 1-й подгруппе больных, в конечной части петли Т в VA_1 и по всей петле Т в $VA_{4,5}$ — на 35,9-78,8% ($p < 0,05-0,01$) во 2-й подгруппе. При этом скорость по петле Т уменьшилась в ее конечной части в третьей проекции на 20,8% ($p < 0,05$) во 2-й подгруппе (табл. 6). Отмечаются разнонаправленные изменения и углового расхождения QRS-T, также характеризующие процесс поздней реполяризации. Этот показатель увеличился в 1-й подгруппе больных в пятой проекции на 54,3% ($p < 0,05$) и уменьшился во 2-й подгруппе в первой проекции на 70,4% ($p < 0,001$) (табл. 4). Поскольку в условиях ишемии обнаруживаются кардиомиоциты как с коротким, так и с очень длинным потенциалом действия, формируются участки миокарда с различной длительностью рефрактерного периода, что и определяет функциональную гетерогенность миокарда с нарушением процессов реполяризации [13].

Площадь петель Р уменьшилась у всех обследованных больных: 1-й подгруппы в $VA_{2,3}$ на 25,0-36,4% ($p < 0,05-0,01$), 2-й подгруппы — в $VA_{4,5}$ на 50% ($p < 0,05$). Максимальный вектор петель Р уменьшился в $VA_{1,2,3}$ на 15,4-27,3% ($p < 0,05-0,01$) в 1-й подгруппе больных за счет округления петель (табл. 2, 3). Отмечается процесс нормализации полости левого предсердия вследствие уменьшения его перегрузки, более выраженный при комбинированной терапии с ТТЗ.

У больных 1-й подгруппы регистрировалось замедление скорости проведения импульса по миокарду преимущественно левого предсердия: по всей предсердной петле во второй проекции на 10,5% ($p < 0,05-0,001$) и в начальной части петли Р в третьей проекции на 21,6% ($p < 0,01$) (табл. 6).

У больных с острым ИМ ЛЖ к четвертой неделе лечения наблюдается уменьшение перегрузки левого предсердия за счет увеличения градиента давления между левым предсердием и ЛЖ в связи с уменьшением конечнодиастолического объема ЛЖ. Однако несмотря на тенденцию к нормализации гемодинамических нарушений, в миокарде предсердий и желудочков сохраняется электрофизиологическая нестабильность, связанная с ишемическими проявлениями различной степени, но выраженными в меньшей мере, чем в перинфарктной зоне. Поэтому выявляются участки и с внеклеточной концентрацией калия, превышающей 8 ммоль, с нарушением проводимости быстрых потенциал-зависимых

натриевых каналов и последующим уменьшением возбудимости кардиомиоцитов и скорости проведения импульсов [14, 15].

Угловое расхождение петель QRS и Р увеличилось в 1-й подгруппе больных в пятой проекции на 72,9% ($p < 0,01$), во 2-й подгруппе во второй проекции — на 89,4% ($p < 0,01$) (табл. 4). На фоне приема базисного лечения отмечается нарушение процессов реполяризации в предсердиях, при присоединении ТТЗ наблюдается тенденция к нормализации реполяризации в миокарде предсердий, с преимущественной положительной динамикой в левом предсердии.

Таким образом, базисные препараты не оказали существенного влияния на электрическую активность инфарктированного желудочка в остром периоде ИМ. Под их действием патологический процесс в миокарде развивался естественным путем. На это указывают данные о дальнейшем уменьшении ЭДС сердца. В то же время отмечалось замедление проведения импульса и нарушение процессов поздней реполяризации в миокарде желудочков и предсердий при уменьшении зоны повреждения в левом желудочке и перегрузки предсердий.

Одновременное применение ТТЗ и базисных препаратов у больных 2-й подгруппы вызвало минимальные положительные сдвиги в ЭДС сердца при типичном течении острого периода ИМ. Под влиянием этого лечения достоверно снизилась степень выраженности нарушений электрической активности сердца. Кроме того, отмечалось увеличение зоны ишемии за счет уменьшения зоны повреждения миокарда, более выраженная нормализация полости левого предсердия и регистрировалась стабилизация процессов реполяризации в предсердиях. Такая положительная динамика может быть обусловлена наличием антиоксидантного, мембранстабилизирующего, противоишемического, противовоспалительного, холатостимулирующего и антиаритмического эффектов ТТЗ. При этом он обладает свойствами как прямого, так и непрямого кардиопротектора, то есть действует непосредственно как метаболический препарат, нормализуя энергетические процессы в кардиомиоците, и опосредованно оказывая антиагрегантный и антиаритмический эффект, снижая тем самым нагрузку на миокард [7].

Заключение

1. Комплексное лечение больных с острым ИМ с зубцом Q, сочетанным со стеатозом печени, с использованием ТТЗ, характеризовалось исчезновением аритмий в 81,3% случаев, проявлений острой левожелудочковой недостаточности у 70%, астено-невротического синдрома — у 60% и диспепсического синдрома — у 50% больных.

2. Применение ТТЗ в комплексном лечении больных с острым инфарктом миокарда с зубцом Q, соче-

танним со стеатозом печени, обуславливает уменьшение суммарной площади петель QRS на 20,3% ($p < 0,01$), максимального вектора в $VA_{2,3}$ на 20,0-20,6% ($p < 0,01-0,001$), скорости распространения возбуждения по миокарду в $VA_{2,3,4}$ на 17,9-30,6% ($p < 0,05-0,001$) и нормализацию скорости в области вектора конечного отклонения в VA_4 ($p < 0,05$); разнонаправленные изменения величины площади петель Т — уменьшение в $VA_{2,3}$ на 40,9-57,5% и увеличение в $VA_{4,5}$ в 2,4-3,3 раза ($p < 0,05-0,01$) с соответствующим изменением максимального вектора в $VA_{4,5}$ на 48,8-75,6%

($p < 0,05$), ускорением проведения импульса по петлям Т в $VA_{1,4,5}$ на 35,9-78,8% и его замедлением в VA_3 на 20,8% ($p < 0,05-0,01$), уменьшением углового расхождения петель QRS-T на 70,4% ($p < 0,001$) и площади предсердных петель в $VA_{4,5}$ на 50% ($p < 0,05$), тенденцией к нормализации углового расхождения петель QRS и P в VA_2 на 89,4% ($p < 0,01$).

3. Под влиянием комбинированного лечения с применением ТТЗ достоверно снизилась степень выраженности нарушений электрической активности сердца по сравнению с базисной терапией.

Литература

- Oshhepkova EV, Efremova JuE, Karpov JuA. Morbidity and death-rate from the myocardial infarction in Russian Federation in 2000-2011. *Ter Arkh* 2013; 4: 4-10. (In Russ.) Ощепкова Е. В., Ефремова Ю. Е., Карпов Ю. А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000-2011 гг. *Терапевтический архив* 2013; 4: 4-10.
- Emre A, Terzi S, Celiker E, et al. Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Myocardial Perfusion in Nondiabetic Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology* 2015; 116 (12): 1810-14.
- Potupchik T, Veselova O, Evert L, Aver'yanova O. The application of Thiotriazoline cytoprotector in cardiologic practice. *Vrach* 2015; 5. <http://www.thiotriazolin.com/ru/menu-doctor/news/primenenie-citoprotektora-tiotriazolin-v-kardiologicheskoy-praktike.html>. (In Russ.) Потупчик Т., Веселова О., Эверт Л., Аверьянова О. Применение цитопротектора Тиотриазолина в кардиологической практике. *Врач* 2015; 5. <http://www.thiotriazolin.com/ru/menu-doctor/news/primenenie-citoprotektora-tiotriazolin-v-kardiologicheskoy-praktike.html>
- Golovanova EV, Kolechikina IA. Experience with thiotriazoline in the treatment of patients with alcoholic liver disease. *Experimental & clinical gastroenterology* 2012; 3: 96-9.
- Savchenko MA, Yarmolovich VV, Vlasenkova ES, et al. Usage of thiotriazoline in outpatient practice: experience and prospects. *Medicinskie novosti* 2013; 9: 69-73. (In Russ.) Савченко М. А., Ярмолович В. В., Власенкова Е. С. и др. Применение тиотриазолина в амбулаторной практике: опыт и перспективы. *Медицинские новости* 2013; 9: 69-73.
- Mytnik ZN, Kolesnik YuM. Thiotriazoline — pride of home medicine and pharmacy. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal* 2010; 12(5):7-9. (In Russ.) Мытник З. Н., Колесник Ю. М. Тиотриазолин — гордость отечественной медицины и фармации. *Запорожский медицинский журнал* 2010; 12(5):7-9.
- Vizir VA, Voloshina IN, Voloshin NA, et al. Metabolic cardioprotectors: pharmacological characteristics and application in clinical practice. *Metodicheskie rekomendacii. Zaporozh'e*, 2006. p. 34. (In Russ.) Визир В. А., Волошина И. Н., Волошин Н. А. и др. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике. *Методические рекомендации. Запорожье*, 2006. с. 34.
- Samogal's'ka O Ye. Research of effectiveness of "thiotriazoline"s different doses at chronic diffuse liver diseases. *Suchasna gastroenterologiya* 2006; 2 (28): 34-9. Ukrainian. (Самогальська О. Є. Дослідження ефективності різних доз "тіотриазоліну" при хронічних дифузних захворюваннях печінки. *Сучасна гастроентерологія* 2006, 28 (2): 34-9).
- Filonenko MV. The influence of metabolic therapy on the antioxidant system at patients with acute myocardial infarction combined with chronic hepatitis. *Bukovy ns'ky j medy chny j visnyk* 2008; 4 (12): 87-90. Ukrainian. (Філоненко М. В. Вплив метаболічної терапії на стан антиоксидантної системи у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з хронічним гепатитом. *Буковинський медичний вісник* 2008, 12 (4): 87-90).
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29 (23): 2909-45.
- Belaya Ye. Modern electrocardiographic methods of estimation of coronary reperfusion at thrombolysis on acute period of myocardial infarction. *Journal of Cardiology* 2014; 108 (4): 39-45.
- Gasilin VS. Vectorcardiography. *Uchebno-metodicheskoe posobie dlya studentov i prakticheskikh vrachej*. Kujbyshev, 1963. p. 114. (In Russ.) Гасилин В. С. Векторкардиография. Учебно-методическое пособие для студентов и практических врачей. Куйбышев, 1963. с. 114.
- Pathologic physiology. Pod red. AD. Ado, VV. Novitskogo. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta, 1994, p. 468. (In Russ.) Патологическая физиология. Под ред. А. Д. Адо, В. В. Новицкого. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1994, с. 468.
- Ataman AV. Pathologic physiology in questions and answers: teaching aid. Vinnica: Nova Kniga, 2008, p. 544. (In Russ.) Атаман А. В. Патологическая физиология в вопросах и ответах: учебное пособие. Винница: Нова Книга, 2008. 544 с.
- Pathophysiology. Uchebnyk: v 2 t. Izd. 4-e, pererab. i dop. Pod red. VV Novitskogo, ED Gol'dberga, OI Urazovoj. GENOTAR-Media, 2009. T. 1. p. 848. (In Russ.) Патофизиология. Учебник: в 2 т. Изд. 4-е, перераб. и доп. Под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1. с. 848.

CD68 И СТАБИЛИН-1 ПОЗИТИВНЫЕ МАКРОФАГИ В ПОСТИНФАРКТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ МИОКАРДАГомбожапова А. Э.^{1,2}, Роговская Ю. В.^{1,2}, Ребенкова М. С.^{1,2}, Кжышковская Ю. Г.^{2,4}, Рябов В. В.^{1,2,3}

Цель. Транслировать экспериментальные знания о субпопуляциях сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда в клинические.

Материал и методы. В исследование включен 41 больной с фатальным инфарктом миокарда (ИМ) I типа. Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от срока наступления летального исхода. Помимо рутинного патогистологического анализа, был проведен иммуногистохимический анализ макрофагальной инфильтрации. В качестве маркера клеток макрофагальной линии мы использовали CD68, стабиллин-1 был использован как биомаркер M2 макрофагов.

Результаты. Количество CD68+ и стабиллин-1+ макрофагов в зоне инфаркта возрастало и достигало пика в регенераторную фазу и не уменьшалось на поздней стадии. В периинфарктной области количество CD68+ макрофагов увеличивалось в фазу воспаления, достигало пика в течение фазы репарации и не уменьшалось на поздней стадии, в то время как число стабиллин-1+ макрофагов возрастало в регенераторную фазу и далее также оставалось неизменным. По результатам множественного регрессионного анализа, предложены модели, в которых выявлена взаимосвязь между степенью инфильтрации макрофагов и клиническими маркерами течения ИМ.

Заключение. Наша работа транслирует результаты экспериментальных исследований субпопуляций сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда в клинические условия. Мы наблюдали бифазный ответ сердечных макрофагов в ответ на острую ишемию миокарда, напоминающий таковой у мышей. Степень интенсивности стабиллин-1+ макрофагальной инфильтрации увеличивалась в фазу регенерации. Выявлено наличие сильной положительной корреляции между числом стабиллин-1+ макрофагов и фазой течения ИМ, что создает основу для использования стабиллина-1 в качестве диагностического биомаркера M2 макрофагов у больных с ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ремоделирование сердца, макрофаги, биомаркеры, стабиллин-1.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия; ²ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия; ³ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия; ⁴Гейдельбергский университет, Гейдельберг, Германия.

Гомбожапова А. Э.* — аспирант и врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, м.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Роговская Ю. В. — к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением, с.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Ребенкова М. С. — м.н.с. клинико-диагностической лаборатории, м.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Кжышковская Ю. Г. — д.б.н., профессор, руководитель лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, в.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, профессор кафедры кардиологии.

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

ЗИ — зона инфаркта, ИМ — инфаркт миокарда, ОЗ — зона, отдаленная от инфаркта, ПЗ — периинфарктная зона, СН — сердечная недостаточность.

Рукопись получена 27.03.2017
Рецензия получена 25.04.2017
Принята к публикации 30.04.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 56–61
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-56-61>

CD68 AND STABILIN-1 POSITIVE MACROPHAGES IN POSTINFARCTION MYOCARDIAL REGENERATIONGombozhapova A. E.^{1,2}, Rogovskaya Yu. V.^{1,2}, Rebenkova M. S.^{1,2}, Kzhyshkovskaya Yu. G.^{2,4}, Ryabov V. V.^{1,2,3}

Aim. Translation of experimental data on cardiac macrophages populations in postinfarction cardiac regeneration, into clinical practice.

Material and methods. In the study, 41 patients included, with fatal myocardial infarction (MI) type 1. All patients were selected to 4 groups according to fatal outcome timing. Together with routine pathohistology, immune histochemistry was done, on macrophageal infiltration. As the markers of macrophagal line we used CD68; stabilin-1 was used for M2 macrophages.

Results. The amount of CD68+ and stabilin-1+ macrophages in infarction zone increased and reached the peak in regenerative phase, and did not decline at later stage. In peri-infarction area the amount of CD68+ macrophages increased during inflammatory phase, reached peak at reparation phase and did not change anymore either. By the results of multiple regression, the model was proposed, showing interrelations between the grade of macrophage infiltration and clinical markers of MI course.

Conclusion. Our study translates experimental results on cardiac macrophages subpopulations in postinfarction cardiac regeneration into clinical area. We observed

a biphasic response of cardiac macrophages on acute ischemia, similar of that in mice. The grade stabilin-1+ macrophagal infiltration intensity increased at regeneration phase. There was significant strong positive correlation of the numbers of stabilin-1+ macrophages and MI course phase, that underlies potential application of stabilin-1 as diagnostic biomarker of M2 macrophages in MI patients.

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 56–61
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-56-61>

Key words: myocardial infarction, cardiac remodelling, macrophages, biomarkers, stabilin-1.

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of RAS, Tomsk; ²National Research Tomsk State University, Tomsk; ³Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk, Russia; ⁴University of Heidelberg, Heidelberg, Germany.

Инфаркт миокарда (ИМ) и развивающаяся вследствие его сердечная недостаточность (СН) остаются одними из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. Применение современных методов лечения ИМ привело не только к снижению

смертности, но и к увеличению числа больных с СН. Необходимость углубления знаний о патофизиологии развития СН, которые могли бы внести вклад в профилактику и лечение, дала толчок к развитию новых подходов по изучению возможности восста-

новления инфарктированного миокарда [1, 2]. Регенерация миокарда стала одним из наиболее многообещающих направлений в профилактике развития неблагоприятного ремоделирования сердца.

Моноциты/макрофаги стали предметом научного интереса благодаря их важной роли в переходе воспалительной фазы постинфарктного восстановления миокарда в регенераторную [3, 4]. Исследование по моделированию ИМ у мышей продемонстрировало наличие двухфазной реакции в миокарде в ответ на ишемию [3]. Провоспалительные М1 макрофаги преобладали в ранней фазе постинфарктного ремоделирования сердца (с 1-го по 4-й день ИМ), в то время как противовоспалительные М2 макрофаги преобладали в течение фазы разрешения воспаления (с 4-го по 10-й день ИМ). Похожий двухфазный ответ моноцитов периферической крови наблюдался у пациентов с ИМ [5]. Таким образом, было показано, что макрофаги участвуют в различных биологических функциях, играя двоякую роль в процессе восстановительной регенерации миокарда. Также макрофаги, помимо различия в выполняемых функциях, обладают свойством пластичности, которое позволяет им изменять свой фенотип и функции в ответ на сигналы микроокружения [6].

Многообразие фенотипов моноцитов/макрофагов требует дальнейшего изучения и стандартизации [7]. Молекулярные биомаркеры моноцитов/макрофагов, известные на сегодняшний день, продемонстрировали широкие диагностические возможности [8]. Эти биомаркеры позволяют более детально охарактеризовать ту или иную субпопуляцию клеток и предоставляют базу для внедрения технологий, основанных на свойствах и функциях моноцитов/макрофагов, в клиническую практику. Одним из новых и интересных маркеров М2 макрофагов является стабиллин-1. Целью настоящего исследования являлось транслирование экспериментальных данных о субпопуляциях сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда в клинические.

Материал и методы

В настоящей работе объектом исследования являлись фрагменты миокарда больных, умерших от ИМ I типа в 2013–2014 гг. Критериями исключения являлись ИМ II-V типов, инфекционные осложнения (сепсис, пневмония), онкологические заболевания, клапанные пороки, требующие хирургической коррекции, а также случаи, когда ИМ не являлся причиной смерти пациента.

Аутопсия проводилась на базе патологоанатомического отделения. С парафиновых блоков были приготовлены микротомные срезы для последующего иммуногистохимического исследования. В каждом случае проводился забор от трёх до пяти парафиновых блоков. С каждого блока выполнено двадцать

срезов. Срезы фиксировались на стёклах с полилизинным покрытием (по два среза на одно стекло); при этом один из срезов в каждом стекле использовался для отрицательного контроля.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проводилось на универсальном прямом исследовательском микроскопе. Локализация и давность ИМ определяли рутинным гистопатологическим анализом. Исследовали образцы инфарктированного миокарда, периинфарктных зон и областей, отдаленных от инфаркта. Пациенты разделены по группам в зависимости от наступления летального исхода: 1-я группа — умершие в течение первых суток; 2-я — умершие в течение 24–72 часов; 3-я группа — умершие на 4–10-е сутки; и 4-я группа — на 11–21-е сутки.

Помимо гистопатологического исследования, оценка макрофагальной инфильтрации произведена иммуногистохимией. В качестве основного маркера макрофагов был использован CD68, а в качестве маркера М2 макрофагов — стабиллин-1 [9]. Исследование миокарда проводили с помощью набора мышинных моноклональных антител к CD68 и кроличьих поликлональных антител к стабиллин-1. Применяли систему визуализации HRP-DAB (horseradishperoxidase-3,3'-diaminobenzidine, пероксидаза-3,3'-диаминобензидин). Количественный анализ проводился двумя независимыми исследователями. Количество CD68+ и стабиллин-1+ макрофагов подсчитано в зоне инфаркта, периинфарктной зоне и зоне отдаленной от ИМ. Каждая область оценивалась в 20 случайных полях зрения (микрофотографии $\times 630$).

Обработка данных выполнялась с использованием пакета программ “Statistica 10.0”. Применялись методы описательной статистики, ранговый анализ, вариация по Краскелу-Уоллису, корреляционный анализ по Спирмену и множественный регрессионный анализ. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

Результаты

Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Результаты иммуногистохимического анализа представлены в таблице 2.

В инфарктной зоне интенсивность CD68+ и стабиллин-1+ макрофагальной инфильтрации в течение воспалительной фазы была ниже, чем в фазе регенерации. Количество CD68+ ($p_{1-3} = 0,003$; $p_{2-3} = 0,01$) и стабиллин-1+ ($p_{1-3} = 0,009$; $p_{2-3} = 0,001$) макрофагов в зоне инфаркта значительно возрастало и достигало пика в регенераторную фазу (с 4-го по 10-й день ИМ). На более поздних сроках ИМ (11–21 сутки) содержание CD68+ и стабиллин-1+ макрофагов по-прежнему оставалось высоким (рис. 1).

Таблица 1

Клинико-anamnestические характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметры	Все пациенты	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
Количество пациентов, n	41	13 (32%)	11 (27%)	9 (21%)	8 (20%)
Возраст, года	74±10	73±10	72±9	74±11	78±11
Мужской пол	17 (41%)	5 (38%)	4 (36%)	5 (55%)	3 (37%)
ИМпST	36 (89%)	12 (92%)	11 (100%)	8 (89%)	5 (62%)*
Локализация инфаркта					
Передний ИМ	13 (32%)	5 (39%)	6 (55%)	1 (11%) [†]	1 (12,5%)
Задний ИМ	10 (24%)	2 (15%)	4 (36%)	3 (33%)	1 (12,5%)
Циркулярный ИМ	18 (44%)	6 (46%)	1 (9%) [§]	5 (56%) [†]	6 (75%)*
Факторы риска ИБС					
Сахарный диабет	10 (24%)	3 (23%)	2 (18%)	2 (22%)	3 (38%)
Гипертоническая болезнь	38 (93%)	13 (100%)	10 (91%)	7 (78%)	8 (38%)
Ожирение	12 (29%)	4 (31%)	4 (36%)	3 (33%)	1 (13%)
Дислипидемия	10 (24%)	0	3 (27%)	2 (22%)	1 (13%)
Курение	12 (29%)	2 (15%)	4 (36%)	4 (44%)	2 (25%)
Семейный анамнез ССЗ	3 (7%)	0	1 (9%)	2 (22%)	0
Наличие в анамнезе					
Нарушения ритма сердца	6 (15%)	0	1 (9%)	1 (11%)	4 (50%) [‡]
ХСН	21 (51%)	2 (15%)	7 (64%)	6 (67%)	6 (75%)
ХОБЛ	15 (36%)	7 (54%)	4 (36%)	1 (11%) [†]	3 (37%)
МКБ	5 (12%)	1 (8%)	0	4 (44%)	0
Хроническая болезнь почек	17 (41%)	1 (8%)	6 (56%)	8 (89%)	2 (25%)
Поражение коронарного русла, стенозы более 70%					
Ствол ЛКА	5 (12%)	2 (15%)	1 (9%)	0	2 (25%)
ПНА	16 (39%)	3 (23%)	4 (36%)	4 (44%)	5 (62,5%)
ОА	14 (34%)	2 (15%)	3 (27%)	4 (44%)	5 (62,5%) [#]
ПКА	12 (29%)	3 (23%)	1 (8%)	3 (33%)	5 (62,5%)*
Осложнения ИМ					
ОСН при поступлении	29 (71%)	12 (92%)	6 (55%) [§]	7 (78%)	4 (50%) [#]
Аневризма ЛЖ	11 (27%)	1 (8%)	4 (36%)	3 (33%)	3 (37,5%)
Рецидив ИМ	11 (27%)	1 (8%)	2 (18%)	3 (33%)	5 (62,5%) [‡]
Постинфарктная стенокардия	11 (27%)	1 (8%)	2 (18%)	2 (22%)	6 (75%) [‡]
Причина смерти					
Кардиогенный шок	32 (78%)	10 (77%)	6 (55%)	9 (100%) [†]	7 (88%)
Разрыв миокарда	6 (15%)	2 (15%)	4 (36%)	0 [†]	0*
Аритмогенный шок (ФЖ)	3 (7%)	1 (4%)	1 (9%)	0	1(12,5%)

Примечания: Данные представлены в количественном и процентном выражении или в виде M±SD. * — p<0,05 — различие между второй и четвертой группой, † — p<0,05 — различие между второй и третьей группой, § — p<0,05 — различие между первой и второй группой, ‡ — p<0,05 — отличие от других групп, † — p<0,05 — различие между первой и третьей группой, # — p<0,05 — различие между первой и четвертой группой.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФЖ — фибрилляция желудочков, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

В перинфарктной зоне количество CD68+ макрофагов начинало увеличиваться в воспалительную фазу (24-72 часа от начала ИМ; p₁₋₂=0,024), достигало пика с 4-го по 10-й день ИМ (p₁₋₃=0,009) и незначительно уменьшалось на более поздних сроках. В то же время, содержание стабиллин-1+ макрофагов в перинфарктной области оставалось неиз-

менным в течение фазы воспаления, увеличивалось в регенераторную фазу (p₁₋₂=0,02; p₁₋₃=0,02) и не значимо изменялось на поздних сроках инфаркта.

Выявлена зависимость количества CD68+ и стабиллин-1+ макрофагов с фазой течения ИМ. Количество CD68+ макрофагов коррелировало с фазой ИМ следующим образом. Сильная положительная связь

Иммуногистохимический анализ сердечных макрофагов у пациентов с ИМ

Показатель	Группа 1 n=13	Группа 2 n=11	Группа 3 n=9	Группа 4 n=8
CD68+ макрофаги в зоне инфаркта	102,69±112,38	154,90±210,73	505,78±417,43 ^{††}	465,50±247,48 ^{§†}
Стабилин-1+ макрофаги в зоне инфаркта	4,31±10,77	1,0±2,49	232,0±253,87 ^{††}	236,0±254,85 ^{§†}
CD68+ макрофаги в периинфарктной зоне	58,92±52,96	95,0±64,16*	179,89±110,20 [†]	158,25±97,73 [§]
Стабилин-1+ макрофаги в периинфарктной зоне	2,38±4,21	0,64±0,81*	51,11±56,05 [†]	40,38±40,83 ^{§†}
CD68+ макрофаги в отдаленной от инфаркта зоне	60,84±53,26	65,45±35,17	127,89±83,03 [†]	88,17±36,92
Стабилин-1+ макрофаги в отдаленной от инфаркта зоне	2,54±4,89	1,63±2,91	17,0±21,77 [†]	6,0±9,36

Примечания: Данные представлены в виде M±SD. * — p<0,05 — различие между группой 1 и 2, † — p<0,05 — различие между группой 1 и 3, § — p<0,05 — различие между группой 1 и 4, † — p<0,05 — различие между группой 2 и 3, † — p<0,05 — различие между группой 2 и 4.

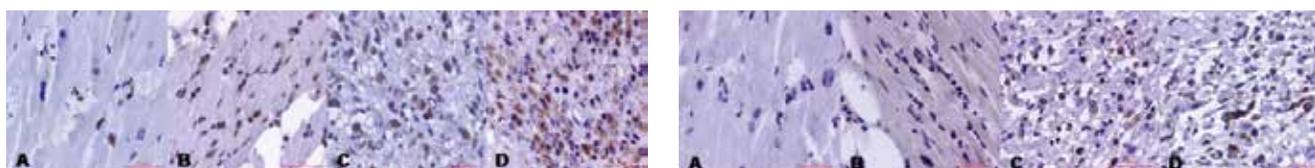


Рис. 1. Динамика сердечных CD68+ (a) и стабилин-1+ (b) макрофагов в зоне ИМ, иммуногистохимия, scale-bar 50 μ m. А — группа 1, В — группа 2, С — группа 3, D — группа 4.

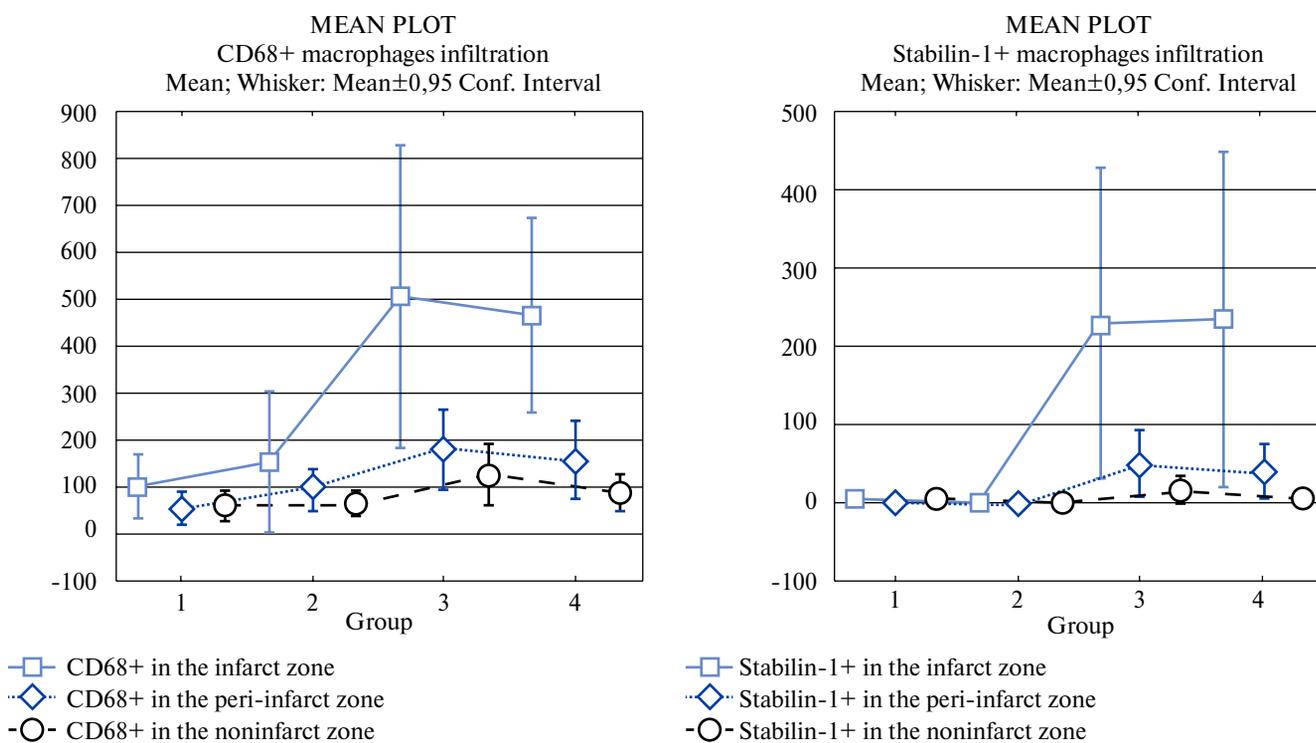


Рис. 2. CD68+ и стабилин-1+ макрофаги в зоне инфаркта, периинфарктной зоне и зоне, отдаленной от инфаркта. Infarct area — зона инфаркта, peri-infarct area — периинфарктная зона, non-infarct area — зона, отдаленная от инфаркта.

обнаружена в зоне инфаркта ($R=0,67$; $p=0,001$) и умеренная положительная связь в периинфарктной области ($R=0,55$; $p<0,001$). Аналогичная взаимосвязь наблюдалась и в динамике стабилин-1+ макрофагов (для зоны инфаркта: $R=0,6$, $p<0,001$; для периинфарктной зоны: $R=0,42$, $p=0,007$).

Анализ макрофагальной инфильтрации показал, что в начале фазы воспаления количество CD68+ макрофагов было значительно выше в зоне инфаркта (ЗИ), чем в периинфарктной зоне (ПИ), $p=0,002$, и зонах, отдаленных от инфаркта (ОЗ), $p=0,016$. В течение регенераторной фазы помимо сходной тен-

денции ($p_{\text{зи-пз}}=0,007$ and $p_{\text{зи-оз}}=0,011$), отмечалось дальнейшее увеличение количества CD68+ клеток. Далее, на 10-й день ИМ и позднее, содержание CD68+ макрофагов в зоне инфаркта снижалось, но оставалось выше, чем в перинфарктной области ($p_{\text{зи-пз}}=0,018$) и отдаленных участках ($p_{\text{пз-оз}}=0,028$). Также на поздних сроках ИМ количество CD68+ клеток в перинфарктной зоне превышало их количество в участках, отдаленных от инфаркта ($p_{\text{пз-оз}}=0,028$) (рис. 2).

Отличная динамика наблюдалась в количестве стабиллин-1+ макрофагов. В течение воспалительной фазы содержание стабиллин-1+ макрофагов не изменялось. Количество стабиллин-1+ макрофагов увеличивалось в регенераторной фазе и было значимо выше в инфарцированном миокарде, чем в перинфарктной ($p_{\text{зи-пз}}=0,011$) и отдаленной от инфаркта зонах ($p_{\text{зи-пз}}=0,012$). На 11-28-й день течения ИМ интенсивность стабиллин-1+ макрофагальной инфильтрации в зоне инфаркта оставалась неизменной и была выше таковой в других зонах ($p_{\text{зи-пз}}=0,028$ и $p_{\text{пз-оз}}=0,043$). Помимо этого, содержание стабиллин-1+ клеток в перинфарктной области было выше, чем в отдаленных от инфаркта участках ($p_{\text{пз-оз}}=0,018$) (рис. 2).

По результатам множественного регрессионного анализа, предложены модели, в которых выявлена взаимосвязь между степенью инфильтрации макрофагов и клиническими маркерами течения ИМ. Выявлена связь частоты развития рецидива ИМ со следующими независимыми переменными ($R=0,73$, $p=0,00013$): сутки от развития ИМ ($b=0,46$), циркулярный ИМ ($b=-0,03$), хроническая болезнь почек ($b=0,22$), постинфарктная стенокардия ($b=0,42$) и количество стабиллин-1+ макрофагов в зоне инфаркта ($b=-0,36$). Также обнаружена корреляция ($R=0,76$, $p=0,00002$) частоты развития постинфарктной стенокардии и таких независимых переменных, как сутки от развития ИМ ($b=0,32$), циркулярный ИМ ($b=0,15$), хроническая болезнь почек ($b=-0,24$), рецидив ИМ ($b=0,37$) и количество стабиллин-1+ макрофагов в зоне инфаркта ($b=0,31$). Частота рецидива ИМ ($R=0,54$, $p=0,008$) и постинфарктной стенокардии ($R=0,52$, $p=0,01$) коррелировала с количеством стабиллин-1+ макрофагов: в зоне инфаркта ($b=-0,02$ и $b=0,39$, соответственно), перинфарктной зоне ($b=0,74$ и $b=0,41$) и участках, отдаленных от инфаркта ($b=-0,71$ и $b=-0,62$).

Обсуждение

Исследование по моделированию ИМ у мышей продемонстрировало наличие двухфазной реакции в миокарде в ответ на ишемию [3]. Благополучное течение процесса заживления инфарцированного миокарда требовало координированного двухфазного

ответа клеток иммунной системы. Похожая двухфазная реакция моноцитов периферической крови наблюдалась у пациентов с ИМ [5]. В раннем периоде ИМ возрастало количество воспалительных CD16-моноцитов, которое достигало пика на день 2,6. Далее наблюдалось повышение CD16+ моноцитов, имеющее пик в регенераторную фазу на день 4,8. В настоящей работе мы наблюдали бифазный ответ сердечных макрофагов в ответ на острую ишемию миокарда. Эта реакция напоминала таковую у мышей, однако не была идентичной. Различие заключалось в выраженной продолжительной CD68+ и стабиллин-1+ макрофагальной инфильтрации на протяжении позднего срока ИМ, в то время как в экспериментальной модели количество репаративных Ly-6C^{low} макрофагов уменьшалось к 9-10-му дню ИМ. Данный факт может быть результатом различий между экспериментальной моделью, полученной на животных, и исследованием, проведенным на клиническом материале, однако, нельзя исключить возможность того, что подобный ответ был вызван другими факторами, такими как продолжающаяся ишемия, обширное повреждение миокарда, сопутствующая патология.

M2 макрофаги выполняют противовоспалительные функции и создают условия для процессов заживления повреждений и регенерации. С другой стороны, длительное воздействие повреждающего фактора может приводить к неконтролируемой активации M2 макрофагов и трансформировать их в антагонистов тканевого заживления. Возможно, в нашем исследовании, мы наблюдали неблагоприятный "сценарий" чрезмерной активации M2 макрофагов на поздних сроках ИМ.

Молекулярные биомаркеры моноцитов/макрофагов, известные на сегодняшний день, продемонстрировали широкие диагностические возможности [8]. Одним из новых и интересных маркеров M2 макрофагов является стабиллин-1 [9]. M2 макрофаги, экспрессируя стабиллин-1, принимают участие в процессе деградации ацетилированных липопротеинов низкой плотности и гликопротеина SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine), являющегося универсальным регулятором процессов репарации, ангиогенеза и тканевого ремоделирования. Экспрессия стабиллина-1 была обнаружена на опухоли-ассоциированных макрофагах у мышей и больных меланомой, лимфомой, глиобластомой, инсулиномой и раком молочной железы [9]. Исследования, посвященные роли стабиллина-1 в сердечно-сосудистой патологии, не так многочисленны. Высокая экспрессия стабиллина-1 была обнаружена на поверхности циркулирующих моноцитов у больных с нарушениями обмена липидов [10]. Увеличение количества стабиллин-1+ макрофагов ассоциировалось с развитием обширных зон интерстициального фиброза

у больных хронической СН и механической поддержкой левого желудочка [9]. Однако экспрессия и функциональная роль стабиллина-1 в процессе постинфарктной регенерации миокарда еще не изучена. В пилотном исследовании мы подтвердили наличие стабиллин-1+ M2 макрофагов в миокарде пациентов с фатальным исходом ИМ, что позволило продолжить дальнейшее изучение этого биомаркера [11]. Результаты представленной работы, а именно, увеличение содержания стабиллин-1+ макрофагов в инфарктированной зоне в течение фазы регенерации и обнаружение сильной положительной связи между количеством стабиллин-1+ макрофагов в зоне инфаркта и фазой течения ИМ, создают основу для использования стабиллина-1 в качестве диагностического биомаркера M2 макрофагов у больных ИМ. Помимо этого, данные множественного регрессионного анализа показали взаимосвязь количества стабиллин-1+ макрофагов

не только с областью и фазой течения ИМ, но и рядом постинфарктных осложнений.

Заключение

Мы впервые оценили динамику сердечных CD68+ и стабиллин-1+ макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда, транслируя экспериментальные знания о субпопуляциях сердечных макрофагов в клинические. Нами выявлен бифазный ответ сердечных макрофагов в ответ на острую ишемию миокарда, напоминающий таковой у мышей, а также предложено использование стабиллина-1 в качестве диагностического биомаркера M2 макрофагов у больных ИМ. Полученные результаты подтверждают перспективность разработки и внедрения технологий, основанных на свойствах и функциях моноцитов/макрофагов, в клиническую практику.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-04-01268.

Литература

1. Snyder RJ, Lantis J, Kirsner RS, et al. Macrophages: a review of their role in wound healing and their therapeutic use. *Wound Repair Regen* 2016; 24: 613-29.
2. Gombozhapova A, Rogovskaya Yu, Shurupov V, et al. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *Journal of Biomedical Science* 2017; 24: 13. <https://biomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-017-0322-3>
3. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J Exp Med* 2007; 204: 3037-47.
4. Ryabov VV, Gombozhapova AE, Rogovskaya YV, et al. Functional plasticity of monocytes/macrophages in post-infarction cardiac regeneration and remodeling. *Immunologiya* 2016; 37: 305-12. (In Russ.) Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В. и др. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца. *Иммунология* 2016; 37: 305-12.
5. Tsujioka H, Imanishi T, Ikejima H, et al. Impact of heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 130-38.
6. Troidl C, Mollmann H, Nef H, et al. Classically and alternatively activated macrophages contribute to tissue remodelling after myocardial infarction. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 3485-96.
7. Nahrendorf M, Swirski FK. Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart. *Circ Res* 2013; 112: 1624-33.
8. Gratchev A, Sobenin I, Orekhov A, et al. Monocytes as a diagnostic marker of cardiovascular diseases. *Immunobiology* 2012; 217: 476-82.
9. Kzhyshkowska J. Multifunctional receptor stabilin-1 in homeostasis and disease. *Scientific World Journal* 2010; 10: 2039-53.
10. Gratchev A, Ovsy I, Manousaridis I, et al. Novel monocyte biomarkers of atherogenic conditions. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 5859-64.
11. Gombozhapova AE, Rogovskaya YV, Rebenkova MS, et al. Myocardial stabilin-1-positive macrophages in patients with fatal myocardial infarction. *The Siberian Medical Journal* 2016; 31: 100-3 (In Russ.) Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Ребенкова М.С. и др. Стабиллин-1-позитивные макрофаги в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда. *Сибирский медицинский журнал (Томск)* 2016; 31: 100-3.

КАЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЕРДЕЧНОГО БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ В РАННЕЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА: СУБАНАЛИЗ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИСПОЛИН

Кокорин В. А.¹, Гасанов М. З.², Гордеев И. Г.¹, Грицанчук А. М.³, Джаиани Н. А.³, Калининченко Р. М.⁴, Кашталап В. В.⁵, Копылов Ф. Ю.⁶, Косицына И. В.³, Кылбанова Е. С.⁷, Лапина Е. С.⁸, Ларюшкина Е. Д.³, Никаноров В. Н.⁹, Хрипун А. В.¹⁰, Якушин С. С.¹¹

Цель. Уточнить диагностические характеристики теста для качественного определения белка, связывающего жирные кислоты, сердечной фракции (сБСЖК) у больных с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) на основании субанализа исследования ИСПОЛИН.

Материал и методы. В субанализ были включены 592 пациента, поступивших в стационары 8 центров 5 городов РФ с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) в первые 24 ч с момента возникновения клинических проявлений. При поступлении всем больным проводилось определение содержания сБСЖК в цельной венозной крови с помощью иммунохроматографического экспресс-теста "КардиоБСЖК" (НПО Биотест, Новосибирск) и уровня сердечного тропонина (сТн) I качественным или количественным методом. Для обоих маркеров оценивались показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности, положительной и отрицательной прогностической значимости в целом, а также в различные временные интервалы с момента возникновения клинических проявлений ОКС и типа ЭКГ изменений.

Результаты. В первые 6 ч с момента возникновения болевого синдрома тест на сБСЖК превосходил тест на сТн I по показателям чувствительности, диагностической точности и отрицательной прогностической значимости ($p < 0,01$), не уступая в специфичности и положительной прогностической значимости ($p > 0,05$). При длительности болевого синдрома не более 3 ч и от 3 до 6 ч площади под соответствующими ROC-кривыми для сБСЖК превосходят аналогичные площади для сТн I. При давности клинических проявлений более 6 ч чувствительность и диагностическая точность были выше у теста на сТн I. У больных с ложноположительными результатами теста на сБСЖК чаще имелись в анамнезе заболевания почек и анемия, а также отмечалось снижение уровня СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² при поступлении и более высокая внутрибольничная летальность ($p < 0,01$).

Заключение. Качественный экспресс-тест "КардиоБСЖК" позволяет более точно диагностировать ИМ в ранние сроки заболевания по сравнению с сТн I. Данный тест может найти свое применение в тех случаях, когда диагностика ИМ затруднена, а также при невозможности определения уровня сердечных тропонинов.

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 62–67
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-62-67>

Ключевые слова: сердечный белок, связывающий жирные кислоты, экспресс-тест, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, ранняя диагностика.

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону; ³ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва; ⁴ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗ г. Москвы, Москва; ⁵ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ⁶ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сече-

нова Минздрава России, Москва; ⁷ГАОУ ВО Северо-восточный федеральный университет им. М.К. Амосова, Якутск; ⁸ГБУ Рязанской области Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань; ⁹ГБУ РС(Я) Республиканская больница № 3, Якутск; ¹⁰ГБУ РО Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону; ¹¹ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Кокорин В. А.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Гасанов М. З. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, Гордеев И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Грицанчук А. М. — ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Джаиани Н. А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры скорой медицинской помощи лечебного факультета, Калининченко Р. М. — к.м.н., врач-кардиолог отделения кардиореабилитации, Кашталап В. В. — д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, Копылов Ф. Ю. — д.м.н., профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии, Косицына И. В. — к.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи лечебного факультета, Кылбанова Е. С. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней и общеврачебной практики (семейной медицины) факультета последипломного обучения врачей медицинского института, Лапина Е. С. — врач анестезиолог-реаниматолог палаты реанимации и интенсивной терапии 6 кардиологического отделения, Ларюшкина Е. Д. — ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Никаноров В. Н. — зав. отделением реабилитации и долечивания больных с инфарктом миокарда и ОНМК, Хрипун А. В. — к.м.н., директор областного сосудистого центра, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии.

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

ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИСПОЛИН — Исследование ПО изучению клинической эффективности ранней диагностики острого инфаркта миокарда, с помощью белка, связывающего жирные кислоты, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, МВ-КФК — МВ-фракция креатинфосфокиназы, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОПЗ — отрицательная прогностическая значимость, ППЗ — положительная прогностическая значимость, сБСЖК — белок, связывающий жирные кислоты, сердечная фракция, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, сТн — сердечный тропонин, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — area under curve (площадь под ROC-кривой), ROC-кривая — receiver operating characteristic.

Рукопись получена 14.10.2017
 Рецензия получена 16.10.2017
 Принята к публикации 23.10.2017

QUALITATIVE TEST FOR THE FATTY ACID BINDING CARDIAC PROTEIN IN EARLY DIAGNOSTICS OF MYOCARDIAL INFARCTION: SUBANALYSIS OF RUSSIAN MULTI-CENTER STUDY ISPOLIN

Kokorin V. A.¹, Gasanov M. Z.², Gordeev I. G.¹, Gritsanichuk A. M.³, Dzhaiani N. A.³, Kalinichenko R. M.⁴, Kashtalap V. V.⁵, Kopylov F. Yu.⁶, Kositsyna I. V.³, Kылbanova E. S.⁷, Lapina E. S.⁸, Laryushkina E. D.³, Nikanorov V. N.⁹, Khripun A. V.¹⁰, Yakushin S. S.¹¹

Aim. To specify diagnostic characteristics of the test for qualitative measurement of the fatty acid binding protein, cardiac fraction (cFABP), in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS) based on the subanalysis of ISPOLIN study.

Material and methods. To the subanalysis, 592 patients included, admitted to inpatient institutions of 8 centers in 5 cities, with suspected ACS during 24 hours from the onset of clinical signs. At admittance, all patients underwent cFABP test in whole

venous blood with immune chromatography express test "CardioFABP" (SPI "Biotest", Novosibirsk, Russia) and level of cardiac troponin I by qualitative and quantitative methods. For both markers, the values were assessed of sensitivity, specificity, diagnostic accuracy, positive and negative predictive value in general, and various timing intervals from the moment of clinical ACS signs presentation and ECG changes.

Results. During first 6 hours from the pain onset, cFABP test performed better than cTnI by sensitivity, diagnostic accuracy and negative predictive significance ($p < 0,01$), and no worse than specificity and positive predictive value ($p > 0,05$). With the pain less than 3 hours and 3-6 hours, ROC areas for cFABP are better than those for cTnI. With the duration of clinical signs more than 6 hours, sensitivity and diagnostic accuracy were better than of cTnI. In anamnesis of the patients with false positive results of cFABP test there were kidney diseases and anemia. They also had GFR < 30 mL/min/1,73 m² at admission and higher in-hospital mortality ($p < 0,01$).

Conclusion. Qualitative express-test "CardioFABP" makes it to more accurately diagnose MI at early stages of the disease comparing to cTnI. The test might be useful in cases when MI diagnostics is complicated or if there are no ways to measure levels of troponins.

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 62–67

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-62-67>

Key words: fatty acid binding cardiac protein, express test, acute coronary syndrome, myocardial infarction, early diagnostics.

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow; ²Rostov State Medical University, Rostov-na-Donu; ³A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow; ⁴Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow; ⁵Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁶I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ⁷M. K. Amosov North-Eastern Federal University, Yakutsk; ⁸Ryazanskaya Oblast Clinical Cardiological Dispensary, Ryazan; ⁹RS(Ya) Republic Hospital № 3, Yakutsk; ¹⁰Rostovskaya Oblast Clinical Hospital, Rostov-na-Donu; ¹¹I. P. Pavlov Ryazansky State Medical University, Ryazan, Russia.

Несмотря на успехи в диагностике и лечении, инфаркт миокарда (ИМ) продолжает оставаться одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения экономически развитых стран. По данным Минздрава РФ, в 2015г в России произошло 159,6 тыс. новых случаев ИМ и 28,9 тыс. случаев повторного ИМ [1]. Своевременная диагностика и быстрое начало лечения является важнейшей задачей ведения больных ИМ.

Ранняя диагностика ИМ может быть затруднительна, особенно, в случаях атипичного течения заболевания, наличия факторов, затрудняющих интерпретацию ЭКГ (блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), искусственные водители ритма, хроническая аневризма ЛЖ, рубцовые изменения, недостоверные смещения сегмента ST), а также в связи с поздним повышением в крови уровня рекомендованных в настоящее время маркеров некроза миокарда — МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) и сердечных тропонинов (сТн) I и T.

В последние десятилетия был выделен ряд новых маркеров некроза миокарда, таких как легкие цепи миозина I (MLC-1), дезоксирибонуклеаза I типа (DNAse1), гликоген фосфорилаза (GP-BB), высокочувствительные тропонины (hs-cTn), карбоангидаза III типа и сердечный миозин-связывающий протеин C (сМуС). Среди них особый интерес представляет сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК), который является мелким (15 кДа) цитозольным белком кардиомиоцитов. сБСЖК имеет при ИМ сходную с миоглобином кинетику, повышаясь в крови до диагностических значений через 1-2 ч после возникновения клинических проявлений. Максимальные концентрации сБСЖК определяются через 6 ч после повреждения миокарда, а возвращение к нормальным значениям происходит спустя 24 ч.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о высокой эффективности теста сБСЖК в ранней диагностике ИМ: превосходя в первые часы ИМ

по чувствительности сердечные тропонины и МВ-КФК, он значительно превышает миоглобин по специфичности [2-4].

В 2007г Национальная академия клинической биохимии (США) включила сБСЖК в перечень рекомендованных биомаркеров некроза миокарда, а в 2011г эксперты Европейского общества кардиологов отметили, что определение сБСЖК может улучшить диагностику острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST) на ранних сроках [5]. Доказано, что повышенный уровень сБСЖК связан с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском осложнений у пациентов с ОКСбпST [6-7]. Тем не менее, вплоть до настоящего времени в среде специалистов нет единого мнения в отношении целесообразности определения данного биомаркера [8-9].

Количественное определение сБСЖК с помощью иммуноферментного анализа в ранние сроки ОКС оказывается менее полезным, поскольку требует специальных условий и значительных временных и финансовых затрат. Для практического применения большую значимость имеют экспресс-методы качественного определения сБСЖК, основанные на иммунохроматографическом методе. Такие тесты находят все большее применение в клинической практике, могут использоваться как в стационарах, так и на догоспитальном этапе, однако исследования их эффективности немногочисленны и в большинстве своем выполнены на небольших выборках больных [10-12].

В РФ наибольшее распространение получил одностадийный экспресс-тест для качественного определения сБСЖК в цельной венозной крови "Кардио-БСЖК" (НПО "БиоТест", Новосибирск), диагностическая значимость которого была изучена как на стационарном, так и на амбулаторном этапах лечения [13-15]. В 2011-2012гг Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) было проведено многоцентровое некоммерческое Иссле-

Таблица 1
Анамнестические характеристики
исследованных больных

Характеристика	Количество больных	% от общего числа больных
Перенесенный ИМ	157	26,5
Стенокардия напряжения	293	49,5
Артериальная гипертензия	473	79,9
Предшествующие ЧКВ	41	6,9
Перенесенное АКШ	5	0,8
Фибрилляция предсердий	82	13,9
Активные курильщики	229	38,7
Отягощенная наследственность по ИБС	111	18,8
Ожирение 1 степени	129	22,5
2 степени	42	7,3
3 степени	5	0,9
Сахарный диабет	118	19,9
Атеросклероз периферических артерий	25	4,2
Гиперлипидемия	213	36
Перенесенный инсульт или ТИА	52	8,8
Хронические бронхолегочные заболевания	69	11,7
Хронические заболевания почек	38	6,4
Анемия	30	5,1

дование ПО изучению клинической эффективности ранней диагностики острого ИМ с помощью белка, связывающего жирные кислоты (ИСПОЛИН), в котором была выявлена высокая эффективность качественного определения сБСЖК, превосходящая сТн I в первые 12 ч ОКС [16]. В исследование были включены 1049 пациентов в стационарах 24 центров 17 городов РФ. Результаты исследования ИСПОЛИН опубликованы в ведущих отечественных и ряде зарубежных изданий, однако были неоднозначно восприняты российскими экспертами. К основным недостаткам работы были отнесены недостаточно четкая верификация диагноза, краткосрочный период наблюдения за больными (72 ч с момента госпитализации), низкие показатели чувствительности тропонинового теста в сроки 6-12 ч ИМ и недостаточное мониторирование исследовательских центров.

Целью нашего субанализа являлось оценить диагностические характеристики теста для качественного определения сБСЖК в крови по сравнению с сердечными тропонинами у больных с подозрением на ОКС после верификации окончательного диагноза и расширения периода наблюдения до момента выписки из стационара, проанализировать влияние на результаты теста на сБСЖК ряда показателей, не учтенных в исследовании ИСПОЛИН, и определить основные причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов теста на сБСЖК.

Материал и методы

В 8 центрах 5 городов РФ был проведен анализ данных историй болезни 592 пациентов (376 мужчин (63,5%) и 216 (36,5%) женщин), из них 496 пациентов, участвовавших в исследовании ИСПОЛИН, а также 96 больных, не включенных первоначально в исследование из-за более поздних сроков с момента развития ОКС (12-24 ч). Средний возраст больных составил $62,6 \pm 0,5$ лет, индекс массы тела (ИМТ) — $28,3 \pm 0,2$ кг/м². Анамнестические характеристики пациентов представлены в таблице 1. Длительность клинических проявлений на момент проведения тестов у 202 больных (34,1%) составляла не более 3 ч, у 190 (32,1%) — от 3 до 6 ч и у 200 (33,8%) — свыше 6 ч. На ЭКГ у 388 (65,5%) пациентов отмечалась элевация сегмента ST, у 103 (17,4%) — депрессия сегмента ST, у 18 (3%) — блокада ЛНПГ, у 25 (4,2%) — впервые выявленный патологический зубец Q (без изменений сегмента ST и зубца T) и в 58 (9,8%) случаях изменения отсутствовали или носили неспецифичный характер в виде инверсии зубца T или недостоверных смещений сегмента ST.

Всем больным при поступлении в стационар проводилось определение содержания сБСЖК в цельной венозной крови с помощью иммунохроматографического экспресс-теста “КардиоБСЖК” (НПО Биотест, Новосибирск) с порогом определения биомаркера 15 нг/мл. Содержание сТн I в цельной венозной крови 496 больным определялось с помощью качественного экспресс-теста Troponin I WB-Check-1 (VEDALAB, Франция) с чувствительностью теста 1 нг/мл. В 96 случаях уровень сТн I измерялся количественным иммунохемилюминесцентным методом с помощью анализатора ADVIA Centaur XP (Siemens, США) и наборов реагентов “ADVIA Centaur сТн I Ready Pack”. Положительным результатом теста считалось повышение уровня тропонина I $\geq 1,5$ нг/мл. Окончательный диагноз устанавливался согласно Третьему универсальному определению ИМ (2012г).

Пациентам при поступлении оценивали демографические показатели, данные анамнеза, а также определяли уровни гемоглобина и креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕPI (2009г). Показатель фракции выброса (ФВ) левого желудочка (по Симпсону) определялся по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), выполненной в ходе госпитализации. Период наблюдения продолжался до выписки из стационара.

После получения дополнительной информации были повторно рассчитаны показатели диагностической ценности тестов на сБСЖК и сТнI: чувствительность, специфичность, точность, положительная (ППЗ) и отрицательная (ОПЗ) прогностическая значимость. Все показатели оценивались для обоих тестов в целом, а также в зависимости от времени

Таблица 2

Диагностические показатели тестов на сБСЖК и тропонин I в общей выборке больных в различные временные интервалы с момента развития болевого синдрома

Показатель	Давность болевого синдрома					
	Не более 3 часов		От 3 до 6 часов		Свыше 6 часов	
	сБСЖК	Тн I	сБСЖК	Тн I	сБСЖК	Тн I
Чувствительность, %	71,5**	34,7	91,8**	67,3	62,9	76,2*
Специфичность, %	87,9	94,8	95,3	100	91,2	98,2
Диагностическая точность, %	76,2**	52	92,6**	74,7	71	82,5**
Положительная прогностическая значимость, %	93,6	94,3	98,5	100	94,7	99,1
Отрицательная прогностическая значимость, %	55,4**	36,9	77,4**	47,3	49,5	62,2

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

Таблица 3

Чувствительность и специфичность тестов в зависимости от ЭКГ изменений

ЭКГ изменения	Чувствительность, %		Специфичность, %		Точность, %	
	сБСЖК	Тн I	сБСЖК	Тн I	сБСЖК	Тн I
Элевация сегмента ST	76,2**	60,9	96,3	96,3	77,6**	63,4
Блокада ЛНПГ	100	20	92,3	100	94,4	77,8
Депрессия сегмента ST	70,9	56,4	89,6	97,9	79,6	75,7
Отсутствие изменений	66,7	41,7	89,1	95,7	84,5	84,5
Патологический зубец Q	100	100	91,7	100	92	100

Примечание: ** — $p < 0,01$.

проведения тестов с момента возникновения клинических проявлений ОКС и типа ЭКГ изменений.

Статистический анализ проводился с помощью компьютерных пакетов Excel (2013г) и SPSS (версия 22). Для описания показателей, представленных в виде альтернативных переменных, приведены число наблюдений и доля (в процентах). Данные количественных показателей представлены в виде $M \pm m$. Для определения различия частот, полученных диагностическими методами, использовался критерий согласия Хи-квадрат с проверкой угловым критерием Фишера. Зависимость качественных величин рассчитывалась с помощью коэффициентов сопряженности Пирсона и взаимной сопряженности Чупрова. Сравнение диагностической ценности теста сБСЖК и сТн I также осуществлялось с помощью ROC-анализа с построением ROC-кривых и оценкой AUC (площади под кривой). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам обследования 434 (73,3%) пациентам поставлен диагноз “инфаркт миокарда”, 106 (17,9%) — “нестабильная стенокардия”, в 27 (4,6%) случаях были выявлены другие заболевания сердца и у 25 (4,2%) пациентов клиническая симптоматика была обусловлена внесердечной патологией. Для верификации диагноза в ходе госпитализации количественное определение МВ-КФК проводилось 553 (93,4%) пациентам, сТн I — 417 (70,4%), сТн Т — 26

(4,4%), ЭхоКГ выполнена 526 (88,9%) больным, коронаровентрикулография — 294 (49,7%). В 34 случаях (5,7%) у умерших пациентов диагноз был подтвержден данными аутопсии. В 428 (72,3%) случаях диагноз был установлен на основании количественного определения как минимум 2 традиционных маркеров некроза миокарда (МВ-КФК и сТн I или Т). Средняя продолжительность госпитализации составила $16,7 \pm 0,4$ дней.

Результат теста на сБСЖК оказался положительным в 342 случаях (57,8%), сТн I — в 262 (44,3%). Среди больных с подтвержденным диагнозом ИМ тест на сБСЖК был положителен в 328 случаях, на сТн I — в 258. Таким образом, чувствительность теста на сБСЖК оказалась достоверно выше (75,6% против 59,4% у сТн I, $p < 0,01$). Специфичность тестов была определена по 158 больным без ИМ и составила 91,1% у сБСЖК и 97,5% у сТн I ($p < 0,05$). Диагностическая точность теста на сБСЖК составила 79,7%, тропонинового теста — 69,6% ($p < 0,01$), ППЗ — 95,9% и 98,5% ($p > 0,05$) и ОПЗ — 57,6% и 46,7%, соответственно ($p < 0,01$). При ROC-анализе показатель площади под кривой (AUC) составил 0,834 — для теста на сБСЖК и 0,785 — для теста на сТн I.

Показатели диагностической ценности тестов в различные временные интервалы ОКС и в зависимости от имевшихся ЭКГ изменений представлены в таблицах 2 и 3. При ROC-анализе показатель AUC в сроки не более 3 ч от начала клинических проявле-

ний соответствовал 0,797 — для теста на сБСЖК, и 0,648 — для теста на сТн I, при длительности болевого синдрома от 3 до 6 ч — 0,936 и 0,837, свыше 6 ч — 0,771 и 0,872, соответственно.

Во временных интервалах до 3 ч и от 3 до 6 ч с момента возникновения клинических проявлений ОКС чувствительность, диагностическая точность и ОПЗ теста на сБСЖК была достоверно выше, чем у тропонинового теста, не уступая ему в специфичности и ППЗ. При давности клинических проявлений более 6 ч чувствительность и диагностическая точность были выше у теста на сТн I, а показатели специфичности, ППЗ и ОПЗ достоверно не различались.

Таким образом, чувствительность теста на сБСЖК достигала максимума во временном интервале от 3 до 6 ч с момента развития ИМ. В первые 6 ч ИМ чувствительность теста на сБСЖК достоверно превосходила тропониновый тест, незначительно уступая ему в специфичности. Положительная прогностическая значимость теста на сБСЖК в целом и во все временные интервалы не уступала тесту на сТн I, в то время как отрицательная прогностическая значимость теста на сБСЖК была выше, чем у тропонина I в целом и в сроки до 6 ч. При длительности болевого синдрома не более 3 ч и от 3 до 6 ч площади под соответствующими ROC-кривыми для сБСЖК превосходят аналогичные площади для сТн I, что подтверждает большую прогностическую ценность метода.

При оценке результатов тестов в зависимости от изменений ЭКГ выявлена большая чувствительность и диагностическая точность теста на сБСЖК по сравнению с тропониновым тестом у больных с элевацией сегмента ST ($p < 0,01$). При других типах изменений ЭКГ по изученным характеристикам достоверных различий не было, хотя отмечена тенденция к более высоким показателям чувствительности у теста на сБСЖК. Специфичность тестов на сБСЖК и сТн I достоверно не отличалась при любом типе изменений на ЭКГ.

У больных без ИМ с положительным результатом теста на сБСЖК ($n=14$) в анамнезе достоверно чаще имелись заболевания почек ($p < 0,01$), анемия ($p < 0,01$) и операция АКШ ($p < 0,05$), а также отмечалось снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² при поступлении в стационар ($p < 0,01$). Летальность среди больных с ложноположительным результатом теста была значительно выше, чем у пациентов без ИМ с отрицательным результатом теста (21,4% против 2,8%, $p < 0,01$). Разницы в результатах теста на сБСЖК в зависимости от пола, возраста, ИМТ, наличия в анамнезе перенесенного ИМ или инсульта, стенокардии напряжения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии, курения, фибрил-

ляции предсердий, отягощенной наследственности по ИБС, заболеваний дыхательной системы, уровней гемоглобина (не ниже 90 г/л) и ФВ ЛЖ выявлено не было ($p > 0,05$).

Ложноотрицательные результаты теста на сБСЖК ($n=106$) чаще выявлялись у больных в более поздние сроки ИМ (в интервале от 6 до 24 ч, $p < 0,01$). У таких пациентов отмечалась более сохранная глобальная сократимость ЛЖ (ФВ $\geq 50\%$, $p < 0,01$). По остальным изученным показателям достоверных различий не отмечено.

Заключение

Проведенный субанализ, в целом, подтвердил результаты исследования ИСПОЛИН и позволил получить более точные сведения о диагностической значимости качественного определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты у больных, госпитализированных с подозрением на ОКС. В первые 6 ч с момента возникновения болевого синдрома тест на сБСЖК достоверно превосходил тест на сТн I по показателям чувствительности, диагностической точности и отрицательной прогностической значимости, незначительно уступая по специфичности и положительной прогностической значимости. Обладая высокой чувствительностью, тест на сБСЖК более эффективен в определении пациентов с ИМ, в то время как более высокая специфичность тропонинового теста позволяет с его помощью лучше исключать диагноз ИМ. У больных с ложноположительными результатами теста на сБСЖК чаще имелись в анамнезе заболевания почек и анемия, а также отмечалось снижение уровня СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² при поступлении. Учитывая высокую внутрибольничную летальность у таких больных, повышение уровня сБСЖК может рассматриваться как предиктор неблагоприятного прогноза и при отсутствии ИМ.

Таким образом, качественный экспресс-тест “КардиоБСЖК”, позволяет более точно диагностировать ИМ в ранние сроки заболевания, по сравнению с сТн I. Наибольшую практическую значимость данный тест может иметь в тех ситуациях, когда диагностика ИМ затруднена, а также в случаях невозможности определения уровня сердечных тропонинов, в том числе, на догоспитальном этапе. Дальнейшие исследования позволят оценить возможности сБСЖК по сравнению с другими новыми маркерами некроза миокарда, прежде всего, высокочувствительными тропонинами в ранней диагностике ИМ, а также изучить целесообразность мультимаркерного подхода для диагностики и прогнозирования течения различных форм ОКС.

Литература

1. Statistical information. (In Russ.) Статистическая информация Минздрава России. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskaya-informatsiya-minzdrava-rossii>.
2. El Missiri A, Okasha N, Badr T. Heart-type fatty acid-binding protein detects more patients with non-ST segment elevation myocardial infarction compared to troponin-T. *Egypt Heart J* 2016; 68 (1): 11-6. DOI: 10.1016/j.ehj.2015.09.002.
3. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *European Heart Journal* 2008; 29 (23): 2843-50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn363.
4. Pyati A K, Devaranavadagi BB, Sajjannar SL, et al. Heart-type fatty acid binding protein: a better cardiac biomarker than CK-MB and myoglobin in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Clin Diagn Res* 2015; 9 (10): BC08-11. DOI: 10.7860/JCDR/2015/15132.6684.
5. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2011; 32: 2999-3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr236.
6. Yarokhno NN, Bolshakova IA, Balabushevich AV, et al. Effectiveness assessment of early risk stratification using cardiac binding protein fatty acid in patients with suspected acute coronary syndrome without ST-segment elevation in emergency ambulance conditions. *Vrach skoroy pomoshhi* 2013, 6: 21-5. (In Russ.) Ярохно Н.Н., Большакова И.А., Балабушевич А.В. и др. Оценка эффективности ранней стратификации риска с применением сердечного белка, связывающего жирные кислоты, у больных с подозрением на острый коронарный синдром без подъема сегмента ST в условиях скорой медицинской помощи. *Врач скорой помощи* 2013, 6: 21-5.
7. O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 550-7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641936.
8. Chandran PA, Wani BA, Satish OS, Mohammed N. Diagnosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome by the measurement of heart-type fatty acid binding protein in serum: a prospective case control study. *J Biomark* 2014; 2014: Article ID 624930, 9 pages. DOI: 10.1155/2014/624930.
9. Carroll C, Al Khalaf M, Stevens JW, et al. Heart-type fatty acid binding protein as an early marker for myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2013; 30 (4): 280-6. DOI: 10.1136/emered-2012-201174.
10. Abbasi WA, Saleem M, Rasheed S, Kiyani AM. Utility of heart type fatty acid binding protein (H-FABP) point of care test in the early hours of STEMI compared with troponin-I in Pakistani population. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2017; 29 (1): 107-11.
11. Çavuşoğlu Y, Gök B, Demirüstü C, et al. Diagnostic value of heart-type fatty acid binding protein determined by the rapid qualitative chromatographic immunoassay method for the detection of minor myocardial damage in patients presenting with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012; 12 (7): 584-90. DOI: 10.5152/akd.2012.185.
12. Gerebe DM, Güleç S, Kiliçkap M, et al. Comparison of a qualitative measurement of heart-type fatty acid-binding protein with other cardiac markers as an early diagnostic marker in the diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc J Afr* 2015; 26 (6): 204-9. DOI: 10.5830/CVJA-2015-028.
13. Kalinichenko RM, Kopylov FyU, Syrkin AL, et al. The results of application of the rapid quantitative assay for fatty acid-binding protein at the onset of acute coronary syndrome. *Klinicheskaya Meditsina* 2013, 1: 32-7. (In Russ.) Калиниченко Р.М., Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л. и др. Результаты применения качественного экспресс-теста на белок, связывающий жирные кислоты, у пациентов в ранние сроки острого коронарного синдрома. *Клиническая медицина* 2013, 1: 32-7.
14. Golovenkin SE, Shulman VA, Pelipetskaya EYu, et al. Possibilities of "CardioBSZHК" express-test in case of acute myocardial infarction diagnostics. *Vrach skoroy pomoshhi* 2011, 11: 25-30. (In Russ.) Головенкин С.Е., Шульман В.А., Пелипецкая Е.Ю. и др. Возможности экспресс-теста "КардиоБСЖК" при диагностике острого инфаркта миокарда. *Врач скорой помощи* 2011, 11: 25-30.
15. Plavunov NF, Kadyshchik VA, Sokolov AYU, et al. Approbation of the express-test "CardioFABP" in practice of the emergency medical service for the differential diagnosis of acute coronary syndrome. *Emergency medical care* 2014, 4: 31-6. (In Russ.) (Плавуннов Н.Ф., Кадышев В.А., Соколов А.Ю. и др. Апробация теста "КардиоБСЖК" в практике скорой медицинской помощи при дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома. *Скорая медицинская помощь* 2014, 4: 31-6).
16. Martynov AI, Voevoda MI, Arutyunov GP, et al. Clinical effectiveness of early acute myocardial infarction diagnostics, based on the assessment of cardiac fatty acid binding protein levels. *Russ J Cardiol* 2012, 3: 7-11. (In Russ.) Мартынов А.И., Воевода М.И., Арутюнов Г.П. и др. Клиническая эффективность ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты. *Российский кардиологический журнал* 2012, 3: 7-11.

ОЦЕНКА ПРЕДЕСТОВОЙ ВЕРОЯТНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ОБСТРУКТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Сумин А. Н.

Инвазивная коронароангиография является золотым стандартом диагностики ИБС, однако в значительном числе случаев при ее проведении не выявляются обструктивные поражения коронарных артерий. В настоящее время предложен диагностический алгоритм, основой которого является оценка претестовой вероятности (ПТВ) наличия ишемической болезни сердца. Следует отметить, что существующие международные руководства по-разному рекомендуют рассчитывать ПТВ, есть отличия и в дальнейшей тактике неинвазивного и инвазивного обследования. Кроме того, реальная клиническая практика свидетельствует о существенном завышении ПТВ при использовании рекомендованных в руководствах шкал. В обзоре рассматриваются различные шкалы оценки ПТВ, обсуждаются причины отличий получаемых результатов при их использовании, что способствует взвешенному применению в конкретных клинических ситуациях.

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 68–76
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-68-76>

Ключевые слова: диагностика ИБС, претестовая вероятность.

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

Сумин А. Н. — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза.

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

ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, МСКТ-АГ — мультиспиральная компьютерная томография — ангиография, ПТВ — претестовая вероятность, ACC/AHA — American College of Cardiology/American Heart Association, CAD — coronary artery disease, NICE — National Institute for Health and Clinical Excellence.

Рукопись получена 15.02.2017

Рецензия получена 22.05.2017

Принята к публикации 29.05.2017

THE ASSESSMENT OF PRETEST PROBABILITY IN OBSTRUCTIVE CORONARY LESION DIAGNOSTICS: UNRESOLVED ISSUES

Sumin A. N.

Invasive coronary arteriography is a gold standard in CHD diagnostics, however in many cases it ends with none significant obstructive lesions revealed. Recently, an algorithm was implemented, based on the assessment of pretest probability (PTP) of coronary heart disease. It is noteworthy that current international guidelines do differently recommend the PTP calculation, there are differences in further tactics of non-invasive and invasive investigation. Also, real clinical practice witness on significant overestimation of PTP when the recommended scores are in use. The review is focused on different PTP scores, the reasons discussed for differences in results of application. This helps to make clinical usage more conscious.

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 68–76

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-68-76>

Key words: CHD diagnostics, pre-test probability.

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

Сердечно-сосудистые заболевания и, особенно, ишемическая болезнь сердца (ИБС), продолжают оставаться наиболее частой причиной смерти, что приводит к высоким затратам системы здравоохранения. При наличии значимых стенозов коронарных артерий (КА), как считается, коронарная реваскуляризация в дополнение к медикаментозной терапии способна улучшить состояние и прогноз больных [1, 2]. Поэтому действия врачей направлены на выявление пациентов с вероятным стенозирующим поражением КА для проведения в последующем коронарной ангиографии (КАГ). При наличии документированной ИБС (например, при перенесенном инфаркте миокарда) вероятность выявления таких поражений заметно выше [3], однако усилия клиницистов направлены на выявления таких стенозов на более ранних стадиях, еще до развития серьезных сердечно-сосудистых событий. Понятно, что целевой группой

для такого обследования являются пациенты с болевым синдромом в грудной клетке с подозрением на ИБС.

Проблема необструктивных поражений КА при КАГ

Традиционно действия врача в такой ситуации состоят в клинической оценке симптомов пациента, физикальном обследовании, выявлении факторов риска, проведении лабораторных и неинвазивных инструментальных обследований с последующим направлением на инвазивную КАГ [4]. Однако в реальной клинической практике у значительного числа пациентов при инвазивной КАГ не выявляется обструктивных поражений КА [3, 5–8]. Количество таких пациентов может существенно варьировать в различных центрах: в национальном регистре США — у 58,4% больных с подозрением на ИБС [6], в более раннем подобном исследовании — у 62,4% [5]. В бразильском исследовании обструктивные

поражения КА выявляли в 23,8% случаях [7], в странах Европы — от 42,9% (Финляндия) до 68,1% (Швейцария), в российском центре — 75,5% [9, 10]. В исследованиях отечественных авторов нулевых годов незначимые поражения коронарного русла при КАГ выявлялись в 20-30% [10]. Однако с повышением доступности КАГ в России ситуация изменилась: в недавнем исследовании пограничные и гемодинамически значимые стенозы КА выявлены только в 40% случаев [11]. Как следствие, пациенты подвергаются ненужному риску инвазивной процедуры, нерационально используются ресурсы рентгенохирургической службы. Поэтому проблема выявления больных стабильной ИБС с обструктивными поражениями КА остается актуальной в настоящее время [4, 12].

Диагностические алгоритмы у больных с подозрением на ИБС

Поскольку традиционная схема обследования больных с подозрением на ИБС приводит к результатам, далеким от оптимальных, для решения этой проблемы экспертами разработаны специальные диагностические алгоритмы, которые содержатся в международных и национальных рекомендациях [1, 2, 13].

На начальном этапе в этих алгоритмах рекомендуется проводить оценку претестовой вероятности (ПТВ) наличия поражения КА (как правило, с учетом трех факторов — характера болевого синдрома в грудной клетке, пола и возраста пациента). Это позволяет стратифицировать больных по степени ПТВ и определить дальнейшую диагностическую стратегию. При низкой ПТВ не требуется дополнительного обследования, данных за ИБС у больного нет, необходим поиск некардиальных причин болевого синдрома в грудной клетке. При высокой вероятности устанавливается диагноз ИБС, больному необходимо проведение инвазивной КАГ для решения вопроса о возможной реваскуляризации миокарда. При промежуточной ПТВ больному показаны неинвазивные тесты, к которым могут относиться как функциональные пробы с целью выявления ишемии миокарда, так и исследования, непосредственно направленные на выявление стенозов КА [1, 2, 13].

Однако, несмотря на схожесть подходов, в деталях эти алгоритмы различаются и порой весьма существенно, прежде всего это относится к оценке ПТВ. По-видимому, требуется дополнительный сравнительный анализ данных рекомендаций, а также поиск возможных причин разночтений в предложенных диагностических алгоритмах.

Оценка претестовой вероятности ИБС (базовые модели)

До настоящего времени одной из наиболее часто встречающихся методик расчета ПТВ ИБС является шкала Diamond-Forrester [1]. В данной шкале увязывается характеристика болевого синдрома в грудной

клетке (типичная стенокардия, атипичная стенокардия, кардиалгия), пол и возраст пациентов с вероятностью выявления обструктивных поражений КА при инвазивной КАГ. Основой для разработки этой шкалы послужил ретроспективный анализ 4952 больных в американских клиниках, которым проведена инвазивная КАГ [14]. Однако значения ПТВ, полученные по этому калькулятору, значительно завышены при сопоставлении с реально выявленными обструктивными поражениями КА, что показали исследования последних лет [9, 15, 16].

В работе Genders TS, et al. [9] для верификации поражения КА была использована инвазивная КАГ, критерием наличия обструктивных поражений КА считали их стеноз $\geq 50\%$. Среди включенных 2260 больных у 1319 выявили обструктивные поражения КА, при расчете ПТВ по шкале Diamond-Forrester было показано, что данная шкала завышала вероятность наличия ИБС при типичной и атипичной стенокардии, особенно у женщин. Например, при типичной стенокардии у мужчин в возрасте 50-59 лет предсказанная частота ИБС составила 92%, реальная — 86,1%, в возрасте 60-69 лет — 94,3% и 86,1%, соответственно. Обратная картина наблюдалась у лиц с неангинозной болью в грудной клетке: у мужчин в возрасте 50-59 лет предсказанная частота ИБС оказалась 21,5%, реальная — 28,6%, в возрасте 60-69 лет — 28,1% и 50,5%, соответственно [9]. Возможно, причиной выявленных различий были повышение доступности инвазивной КАГ и более либеральное отношение врачей к направлению больных на данное исследование.

При верификации шкалы Diamond-Forrester данными мультиспиральной компьютерной ангиографии (МСКТ-АГ) КА различия между предсказанными и реальными результатами становятся еще более заметными. Так, в исследовании Pickett SA, et al. [16] среди 1027 больных у 4% были неангинозные боли в грудной клетке, у 63% — атипичная стенокардия, у 7% — типичная стенокардия и 26% пациентов были асимптомными. Частота выявления гемодинамически значимых стенозов у больных с кардиалгией составила 3%, при атипичной стенокардии — 9%, при типичной стенокардии — 19%, при отсутствии симптомов — 9% ($p < 0,001$). Шкала Diamond-Forrester существенно завышала частоту реально выявляемых стенозов КА при всех типах болевого синдрома, в разных возрастах и независимо от пола ($p < 0,001$ во всех случаях) [16]. В схожем по дизайну исследовании CONFIRM [15] при проведении МСКТ-АГ наблюдаемая частота обструктивных поражений КА (стенозы $\geq 50\%$) оказалась существенно ниже предсказанной как в целом в когорте обследованных (18% против 51%, $p < 0,001$), так и при наличии атипичной (15% против 47%) и типичной (29% против 86%) стенокардии.

Таблица 1

Дотестовая вероятность ИБС у больных со стабильными симптомами болей в грудной клетке по шкалам DF и CAD Consortium (цит. по [12])

Возраст	Типичная стенокардия				Атипичная стенокардия				Неангинозная боль			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	DF	CAD	DF	CAD	DF	CAD	DF	CAD	DF	CAD	DF	CAD
30-39	76	59	26	28	34	29	12	10	4	18	2	5
40-49	87	69	55	37	51	38	22	14	13	25	3	8
50-59	93	77	73	47	65	49	31	20	20	34	7	12
60-69	94	84	86	58	72	59	51	28	27	44	14	17
70-79	-	89	-	68	-	69	-	37	-	54	-	24
>80	-	93	-	76	-	78	-	47	-	65	-	32

Сокращение: DF — Diamond-Forrester.

Наиболее распространенным объяснением таких разночтений является мнение, что с момента разработки шкалы Diamond-Forrester в 1979г прошло более 30 лет, что не могло не сказаться на распространенности ИБС, это и привело к столь существенным различиям между предсказанной и реальной частотами поражений КА [12]. Пожалуй, такой довод сомнителен, поскольку шкала относится не ко всей популяции в целом, а лишь к больным с подозрением на ИБС. Даже если их стало меньше в популяции, диагностические и тактические подходы у этой категории пациентов не должны меняться кардинально. Следует учесть, что значения шкалы Diamond-Forrester получены из ретроспективного анализа больных, которым проведена инвазивная КАГ (то есть с высокой вероятностью наличия ИБС) [14]. Применение ее в другой когорте, а именно у больных только с подозрением на ИБС (среди которых много пациентов с низкой и промежуточной вероятностью) в реальной клинической практике приводит к завышению вероятности ИБС. Интересно, что сами авторы шкалы Diamond-Forrester отдавали себе отчет в ограниченности ее возможностей, были хорошо осведомлены о недостатках их гетерогенных баз данных и утверждали: "... данные, представленные в таблицах, не следует рассматривать в качестве абсолютных стандартов, но, скорее, в качестве предварительных оценок, которые потребуют некоторой модификации, когда более точные данные станут доступными" [14].

Тем не менее, попытка модификации данной шкалы осуществлена только через 30 лет, для верификации поражения КА была использована инвазивная КАГ, критерием наличия обструктивных поражений КА считали стенозы $\geq 50\%$ [9]. На этой базе была разработана модификация шкалы Diamond-Forrester, основанная на оценке тех же параметров (характера болевого синдрома в грудной клетке, пола, возраста) с расширением возрастного лимита до 80 лет. Это позволило повысить эффективность оценки ПТВ,

60% мужчин и 64% женщин были более правильно реклассифицированы по сравнению со шкалой Diamond-Forrester [9]. Разработанный новый вариант калькулятора получил название шкалы CAD Consortium, именно он использован в рекомендациях ЕОК [2]. При сопоставлении ПТВ по данным шкал Diamond-Forrester и CAD Consortium (табл. 1) можно отметить, что в последнем случае ни же значения ПТВ, особенно для женщин с типичной и атипичной стенокардией. В целом, данная модель показала достаточно высокую предсказательную способность: С-статистика составила 0,79 у мужчин и 0,82 у женщин. Основным ограничением исследования является то, что в него включены только пациенты, прошедшие инвазивную КАГ, т.е. исходно с наибольшей вероятностью выявления коронарной патологии. Разработчиками калькулятора сделана попытка преодолеть эти ограничения, в частности, путем введения специального поправочного коэффициента. Для этого были использованы дополнительные данные о частоте направления на инвазивную КАГ больных, обратившихся к кардиологу по поводу болевого синдрома в грудной клетке, в зависимости от пола, возраста и характера болевого синдрома [9]. Возможно, именно введение такого поправочного коэффициента помогло достичь более приемлемого результата.

Валидизация шкалы консорциума ИБС на других выборках дала противоречивые результаты. По данным исследования The Partners Registry [17] данная шкала оказалась более точной в выявлении обструктивных поражений КА, чем шкала Diamond-Forrester (площадь под ROC-кривой составила 0,752 и 0,713, соответственно; $p < 0,001$). Также по шкале CAD Consortium больше больных были отнесены к низкому риску (24,6% против 8,3%; $p < 0,001$) и меньше — к высокому риску (1,1% против 18%; $p < 0,001$), чем при использовании шкалы Diamond-Forrester [17].

В то же время, в одноцентровом исследовании при проведении МСКТ-АГ у больных с подозрением на ИБС обструктивное поражение КА выявлено

в 13,8% случаев. Ретроспективная оценка возможности использования шкалы CAD Consortium показала, что она завышает реальную частоту значимых коронарных стенозов на 140,1% [8]. Данные исследования CONFIRM также свидетельствуют о более низкой частоте выявления обструктивных поражений КА, чем предсказано по шкале CAD Consortium [15]. Следует отметить, что в этих работах обструктивные поражения оценивали с помощью МСКТ-АГ КА, а данная методика завышает частоту обструктивного поражения КА (т.е. реальная частота поражения КА еще ниже). При верификации обструктивных поражений КА при инвазивной КАГ рассчитанная по шкале CAD Consortium ПТВ составила 68%, а реальная частота обструктивных стенозов КА — только 40%. Более того, у больных с отсутствием поражения КА ПТВ хотя была и ниже (58%), чем у пациентов с выявленными стенозами КА (75%; $p < 0,001$), но предполагала наличие обструктивного поражения КА более чем у половины пациентов с интактными артериями [11].

Соответственно, высказывается мнение, что калькуляторы расчета претестовой вероятности нуждаются в дальнейшей доработке [12], либо за счет совершенствования исходной базовой модели расчета, основанной лишь на трех параметрах (пола, возраста, характера болевого синдрома в грудной клетке), либо путем включения в модель других параметров.

Ключевой характеристикой в базовой модели являются наличие и характеристика болевого синдрома в грудной клетке, однако этот показатель не может быть так полезным, как на него рассчитывали. Предполагается, что вид боли в груди (то есть типичная стенокардия, атипичная стенокардия или кардиалгия) напрямую связан с вероятностью обструктивного поражения КА, поэтому при типичной стенокардии обструктивные поражения КА должны выявляться максимально часто, а при неангинальной боли в грудной клетке — очень редко. Однако результаты МСКТ-АГ КА в регистра CONFIRM [15] не подтверждают это предположение: отмечены лишь небольшие различия в распространенности поражений КА между мужчинами и женщинами с типичной стенокардией и при отсутствии симптомов, в то же время в группах с отсутствием симптомов, при наличии кардиалгии и атипичной стенокардии не выявлено существенных различий в частоте выявления коронарных стенозов.

Следующий вопрос, на который необходимо найти ответ, — является ли одышка эквивалентом стенокардии в диагностике обструктивного поражения КА? Действительно, одышка является наиболее распространенным симптомом среди больных с коронарной и легочной патологией и независимым предиктором смертности у пожилых пациентов.

В большом регистре больных, прошедших неинвазивные тесты на выявление ишемии миокарда [20], смертность от коронарных причин и общая смертность были существенно выше среди больных с одышкой, чем среди пациентов с болевым синдромом в грудной клетке любого характера (типичная и атипичная стенокардия, кардиалгия) или с отсутствием симптомов. Однако данная когорта больных состояла в основном из пожилых пациентов либо с дилатационной кардиомиопатией, либо с поздними стадиями микрососудистой дисфункции и развитием диастолической сердечной недостаточности как следствия давней артериальной гипертензии. Именно эта патология, а не наличие обструктивного поражения КА, вероятно, объясняла неблагоприятный прогноз, наблюдаемый у этих больных [12]. Хотя в исследовании отмечалась тенденция к более частому выявлению патологических результатов при скинтиграфии миокарда у больных с одышкой по сравнению с асимптомными пациентами (19,4% против 16,7%), процент ишемизированного миокарда был малым (2,4% левого желудочка) и не отличался существенно от величины ишемии у асимптомных больных (2,2%) [18]. То есть, было показано, что симптом одышки часто ассоциирован с заболеваниями сердца и что ИБС может быть причиной одышки. Однако в данной работе не удалось показать, что повышенный риск неблагоприятного прогноза у больных с одышкой вызван обструктивным поражением КА [12]. Подобные результаты получены и в регистре CONFIRM [15]. И мужчины, и женщины с одышкой реже имели поражение КА, чем больные с типичной стенокардией. Частота существенных стенозов ($\geq 50\%$) была только минимально выше у мужчин с одышкой по сравнению с асимптомными мужчинами. Однако не было различий в частоте выявления стенозов и тяжести поражения коронарного русла у женщин с одышкой и асимптомных. Результаты данного исследования показывают, что направление каждого пациента с одышкой на неинвазивные тесты либо даже на КАГ может быть излишне агрессивным подходом [12].

С учетом не вполне удовлетворительных результатов использования калькуляторов ПТВ, основанных на трех обсужденных выше критериях, были предприняты попытки дополнить эти шкалы клиническими показателями.

Оценка ПТВ с использованием клинических показателей

Использование клинических факторов в шкалах оценки ПТВ призвано более точно стратифицировать больных по вероятности наличия у них коронарных стенозов (табл. 2). Исторически первой из них была клиническая шкала Duke, разработанная в 1993г Pryor DB, et al. [19] на большой когорте пациентов, подвергнутых инвазивной КА. Помимо трех вышепере-

Таблица 2

Информация о разработке шкал оценки предстесовой вероятности

Шкалы	Diamond-Forrester	CAD-1	Duke	CAD-2	CONFIRM
Кем рекомендована	ACC/АНА	ЕОК	NICE		
Включенные признаки	Возраст, пол, характер болевого синдрома	Возраст, пол, характер болевого синдрома	Возраст, пол, характер болевого синдрома; СД, курение, дислипидемия, инфаркт миокарда в анамнезе, ЭКГ изменения (Q-зубец; изменения ST-T)	Возраст, пол, характер болевого синдрома; СД, курение, дислипидемия, артериальная гипертензия	Возраст, пол, характер болевого синдрома; СД, курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, наследственность по ИБС
Валидизация	Пациенты, прошедшие инвазивную КАГ в 70-е годы в США	Современные пациенты, прошедшие инвазивную КАГ	Инвазивная КАГ	Современные пациенты, прошедшие инвазивную КАГ или МСКТ-АГ КА	Больные подвергнутые МСКТ-АГ коронарных артерий в исследовании CONFIRM

Сокращения: СД — сахарный диабет, CAD-1 — базовая шкала CAD-consortium, CAD-2 — клиническая шкала CAD-consortium.

Таблица 3

Дотестовая вероятность ИБС у больных со стабильными симптомами болей в грудной клетке по шкале NICE (цит. по [13])

Возраст	Типичная стенокардия				Атипичная стенокардия				Неангинозная боль			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	Низкий	Высокий	Низкий	Высокий	Низкий	Высокий	Низкий	Высокий	Низкий	Высокий	Низкий	Высокий
35	30	88	10	78	8	59	2	39	3	35	1	19
45	51	92	20	79	21	70	5	43	9	47	2	22
55	80	95	38	82	45	79	10	47	23	59	4	25
65	93	97	56	84	71	86	20	51	49	69	9	29

Примечания: для мужчин старше 70 лет с атипичной и типичной стенокардией ПТВ >90%. Для женщин старше 70 лет ПТВ 61–90%, за исключением женщин с высоким риском и типичной стенокардией ПТВ составляет >90%; Высокий = высокий риск = наличие хотя бы одного из факторов (СД, курение, дислипидемия, т.е. общий холестерин >6,47 ммоль/л); Низкий = низкий риск — отсутствие хотя бы одного из трех факторов.

численных критериев, она включала также модифицируемые факторы риска (курение, сахарный диабет, дислипидемию), а также такие клинические показатели как инфаркт миокарда в анамнезе и наличие изменений ЭКГ (Q-зубец, изменения сегмента ST-T). С учетом того, что при разработке данной шкалы были включены больные с более высокой вероятностью наличия ИБС, в общей популяции больных с подозрением на ИБС эта шкала завышала частоту выявления обструктивных поражений КА. В исследованиях с использованием МСКТ-АГ КА (то есть с включением пациентов с исходно меньшей вероятностью ИБС) это и было продемонстрировано, как, например, в работе Genders TS, et al. [20].

Тем не менее, данная шкала оценки ПТВ приводится в рекомендациях ACC/АНА [1], а также в британских рекомендациях NICE [13]. В последнем случае предложено делить пациентов на подгруппы высокого и низкого риска. Высоким риск считается при наличии хотя бы одного из факторов — сахарного диабета, курения, дислипидемии, низким — при их отсутствии (табл. 3). При практическом использовании данной шкалы было показано, что шкала NICE переоценивает риск ИБС на 18-20% по сравнению со шкалой консорциума ИБС [21, 22]. Это неудиви-

тельно, поскольку даже сами разработчики рекомендаций NICE отмечали, что значения ПТВ по данной шкале, вероятно, переоценивают наличие ИБС в когорте обследованных в первичном звене [13].

Необходимость существенной доработки известных шкал привела к созданию клинического варианта калькулятора CAD Consortium или CAD Consortium-2 [20]. При его разработке в дополнение к базовой модели калькулятора данного консорциума учитывали такие факторы, как курение, наличие сахарного диабета, дислипидемии и артериальной гипертензии. Для верификации обструктивных поражений КА использовали не только инвазивную КАГ, но и МСКТ-ангиографию КА. Это позволило включить в модель и пациентов с более низким исходным риском наличия ИБС. Соответственно, клиническая модель калькулятора позволила улучшить предсказание ПТВ по сравнению с базовой моделью (улучшение с-статистики с 0,77 до 0,79, улучшение реклассификации на 35%) [20]. Данная шкала предложена в виде on-line калькулятора (<http://rcc.simpal.com/NpfpV5>) и имеется в программе “Кардиоэксперт” для смартфонов, что делает удобным ее использование в клинической практике.

Следует отметить, что предложена еще одна клиническая шкала — CONFIRM, которая была разрабо-

Таблица 4

**Диагностическая стратегия у стабильных больных с болевым синдромом
в грудной клетке и подозрением на ИБС (сопоставление рекомендаций ESC, АНА/ACC и NICE)**

Показатели	Руководство	Критерии	Тактика обследования	
Низкая ПТВ	ЕОК	<15%	Нет ИБС, поиск другой причины болей в грудной клетке	
	ACC/АНА	<20%		
	NICE	<10%		
Промежуточная ПТВ	ЕОК	15-85%	15-65%	Стресс-тесты с ЭКГ
			66-85%	Стресс-тесты с визуализацией
	ACC/АНА	20-70%		Стресс-тесты с ЭКГ, при неинтерпретируемой ЭКГ — стресс-тесты с визуализацией
	NICE	10-90%	10-30%	МСКТ: оценка кальциевого индекса ± ангиография коронарных артерий
			30-60%	Неинвазивные функциональные тесты с визуализацией
			60-90%	Инвазивная КАГ
Высокая ПТВ	ЕОК	>85%		Инвазивная КАГ
	ACC/АНА	>70%		Инвазивная КАГ
	NICE	>90%		Диагностические тесты не нужны, ДЗ ИБС установлен

тана на основе данных МСКТ-АГ КАГ прежде всего для стратификации риска развития сердечно-сосудистых событий и включала дополнительно семейный анамнез по ИБС (помимо показателей, использованных в шкале CAD Consortium-2). Однако ее применение оказалось способным достаточно точно предсказывать ПТВ [23], поэтому в некоторых исследованиях ее использовали и для этих целей. Так, при проведении МСКТ-АГ КА у больных с подозрением на ИБС обструктивное поражение КА выявлено в 13,8% случаев [8]. Ретроспективная оценка возможности использования шкалы CAD Consortium-1 показала, что она завышает реальную частоту значимых коронарных стенозов на 140,1%. При использовании клинических шкал результаты оказались существенно лучше: шкала CAD Consortium-2 завышала вероятность ИБС только на 9,8%, шкала CONFIRM — на 18,8%. Соответственно, шкала CAD Consortium-2 превосходила по диагностической способности первый вариант данной шкалы ($p > 0,001$), а шкала CONFIRM — нет ($p = 0,492$). Реклассификация ПТВ с использованием шкал CAD Consortium-2 или CONFIRM позволяла изменить диагностическую стратегию примерно у половины больных [8].

Сопоставление диагностических стратегий в международных рекомендациях

Различия в диагностических алгоритмах, предложенных разными группами экспертов, отличаются не только в методе подсчета ПТВ. Во-первых, отнесение ПТВ к промежуточным значениям в этих рекомендациях различается: в британских они находятся в пределах 10-90% [13], в рекомендациях ЕОК —

15-85% [2], в американских — 20-70% [1]. Во-вторых, как можно видеть из таблицы 4, рекомендации различаются и по дальнейшей диагностической стратегии. Если эксперты ЕОК считают, что направление пациентов сразу на КАГ происходит при ПТВ более 85%, то в американских рекомендациях это относится уже к ПТВ >70%, а в британских — к ПТВ >60%. Если учесть, что в этих рекомендациях использованы калькуляторы, существенно завышающие ПТВ, то в таком случае можно ожидать большого числа необструктивных поражений КА при КАГ. Действительно, проведение специального анализа показало, что в когорте больных, подвергнутых стресс-ЭхоКГ в одном из центров, при вычислении ПТВ согласно калькулятору CAD consortium непосредственно на КАГ должны быть направлены только 0,3% пациентов, а согласно калькулятору NICE — 44% [21].

Заметны тактические различия в диагностике при промежуточной ПТВ. В то время как рекомендации ЕОК не запрещают использование нагрузочной ЭКГ у больных при ПТВ в нижнем промежуточном диапазоне [2], этот метод настоятельно рекомендуется в руководстве ACC/АНА в той же группе пациентов [1], но больше не рассматривается в рекомендациях NICE [13].

Стресс-визуализация является предпочтительным тестом в руководстве ЕОК и единственно рекомендуемым тестом на ишемию у больных с высокой промежуточной ПТВ. При этом нет дифференциальных рекомендаций в отношении использования конкретных методов визуализации. В отличие от руководства ЕОК, рекомендации ACC/АНА ограничивают исполь-

зование стресс-тестов с визуализацией только у пациентов, у которых неинтерпретируемая ЭКГ покоя или высокая ПТВ. Фармакологические стресс-тесты с визуализацией рекомендуются для пациентов, которые не в состоянии осуществлять тесты с физической нагрузкой. У пациентов с умеренной-высокой ПТВ также может быть проведена МСКТ КА. Эксперты ЕОК высказываются против использования коронарного МСКТ у этих пациентов, объясняя это тем, что из-за кальциноза КА высока вероятность выраженных артефактов, не позволяющих адекватно определять степень локальных стенозов [24].

Еще одной категорией пациентов, у которых руководство АСС/АНА рекомендует коронарную МСКТ, являются те, у кого есть противопоказания к стресс-тестам. В отличие от этих весьма ограниченных рекомендаций по использованию коронарной МСКТ в руководстве АСС/АНА, рекомендации ЕОК предлагают МСКТ КА как выбор второй линии после стресс-тестов у пациентов с ПТВ в нижнем промежуточном диапазоне (до 50%). Этот уровень ПТВ был выбран в качестве суррогата верхнего предела 400-600 единиц кальциевого индекса, за которым специфичность коронарной МСКТ снижается до неприемлемо низкого уровня [25, 26].

В рекомендациях NICE предлагается использовать кальциевый индекс при МСКТ КА в качестве исследования первой линии у пациентов с низкой ПТВ (от 10% до 30%). У этих пациентов, отсутствие кальция в КА указывает на то, что причиной симптомов, вероятно, не является обструктивная ИБС [27]. При значениях кальциевого индекса от 1 до 400 рекомендуется проводить МСКТ-АГ КА, у больных с высоким содержанием кальция (>400) — инвазивную КАГ [13]. Таким образом, наибольшие различия между международными рекомендациями в отношении неинвазивного тестирования относятся к МСКТ КА.

Также экспертами CAD consortium [20] предложено включить значения кальциевого индекса в расчет исходной ПТВ, это позволило существенно улучшить стратификацию больных по данному параметру, соответствующая шкала получила название CAD consortium-3 (+ кальциевый индекс). Строго говоря, данный подход не является определением дотестовой вероятности ИБС, поскольку уже включает в себя неинвазивный тест — оценку кальциевого индекса. Кроме того, необходимость использования дополнительного оборудования — мультиспирального томографа — существенно снижает возможность применения данной шкалы в первичном звене здравоохранения.

Опыт использования диагностических стратегий в клинической практике

В одноцентровом исследовании при проведении 2600 последовательных инвазивных КАГ обструктивные поражения КА выявлены в 48,8% случаев. Большинство пациентов при ретроспективной оценке

имели промежуточную ПТВ по шкале Diamond-Forrester (в 85% случаев), и в 86% случаев были проведены неинвазивные нагрузочные тесты. В исследовании получены противоречивые результаты. С одной стороны, в группе с наличием обструктивной ИБС ПТВ была выше, чем у больных с ее отсутствием ($66,0 \pm 21,3$ и $45,8 \pm 22,5$; соответственно; $p < 0,001$). С другой стороны, наиболее мощным фактором, ассоциированным с наличием гемодинамически значимых стенозов КА, было наличие тяжелой стенокардии (ОР 9,1). Включение ПТВ и неинвазивных стресс-тестов в последовательную модель не увеличило предсказательную способность модели, основанной на оценке факторов риска и клинических данных (C-statistic 0,738; 0,754; и 0,735, соответственно; $p=0,28$) [28]. Неслучайность полученных в этом исследовании данных подтверждают результаты обширного регистра с включением 661063 больных [6], которым была проведена инвазивная КАГ. Необструктивные поражения КА (<50%) выявлены у 58,4% больных, неинвазивные тесты выполнены в 64% случаев; в 51,9% выявлены патологические изменения при их проведении, но только в 9% они соответствовали высокому риску. Данные неинвазивных тестов имели минимальную добавочную ценность по сравнению с клиническими данными в предсказании обструктивных поражений КА (C индекс составил 0,74 для клинических факторов против 0,75 для данных неинвазивных тестов).

Таким образом, оценка ПТВ далека от совершенства: во-первых, заметно завышает вероятность выявления обструктивной ИБС, а, во-вторых, у основной массы больных рекомендует проведение неинвазивных диагностических тестов, которые в регистровых исследованиях оказались неспособны улучшить диагностику значимых стенозов КА. То есть, предложенный в настоящее время диагностический алгоритм по факту не может уверенно выявлять больных с высокой вероятностью наличия обструктивных поражений, а зачастую, наоборот, настраивает клиницистов на избыточное обследование больных. Тем не менее, как замечают авторы недавнего обзора [4], эти подходы редко используются формально. Скорее традиционные модели практики, клиническая оценка, давление пациента или лечащего врача, правовые вопросы или даже догадки более часто используются в качестве основы для направления на дорогостоящее специализированное тестирование. То есть существует несовпадение между увеличением доступности специализированных и дорогостоящих тестов для диагностики ИБС и факторами, используемыми для определения дотестовой вероятности ИБС и соответствующего применения показаний для проведения данных тестов [4].

Какими могут быть выходы из данной ситуации? Один из вариантов действий — дальнейшее совер-

шенствование диагностических алгоритмов с более широким применением традиционных методов клинической оценки как средство установления более точного, клинически практичного и современного подхода к оптимизации использования ресурсов при обследовании больных с подозрением на ИБС [4]. Другой возможный выход — признать, что при обследовании таких пациентов невозможно до инвазивной КАГ четко выявить тех, у кого наиболее вероятны значимые стенозы КА, и что в определенном проценте выявление необструктивных поражений КА неизбежно. Третий вариант решения проблемы — проведение КАГ у больных с уже установленной ИБС, конечно, позволит значительно снизить число пациентов с интактными КА при КАГ, но у значительного числа пациентов мы таким образом не сможем предотвратить развитие острых коронарных событий. Наконец, возможным выходом из данной ситуации является перенос внимания не на наилучшие неинвазивные методы выявления анатомических изменений КА, а на методы, способные адекватно оценить и скорректировать прогноз у больных [12, 29]. Безусловно, еще одним подходом к оценке информативности неинвазивных тестов для выявления пациентов с предполагаемым обструктивным поражением КА является сопоставление результатов таких тестов с показателями оценки фракционного резерва кровотока соответствующего сегмента КА.

Заключение

В настоящее время не удается разработать эффективную стратегию выявления обструктивных

поражений коронарных артерий у больных с подозрением на ИБС. Концепция с пошаговым алгоритмом, основанная на предварительной оценке предтестовой вероятности ИБС, пока недостаточно эффективна. Базовые шкалы оценки ПТВ с оценкой минимального набора показателей (пола, возраста, характера болевого синдрома в грудной клетке), которые рекомендуется использовать в основных международных руководствах, существенно завышают вероятность ИБС, что ведет к избыточному проведению неинвазивных и инвазивных диагностических исследований. Более перспективным видится использование шкал с оценкой клинических показателей, прежде всего шкалы CAD Consortium-2. Неинвазивные тесты на выявление ишемии миокарда (с оценкой ЭКГ или с визуализацией) входят в стандартный набор диагностических тестов, но их эффективность в выявлении обструктивных поражений КА поставлена под сомнение в обширных регистрах последних лет. С другой стороны, неинвазивная анатомическая оценка состояния КА при МСКТ выглядит перспективным подходом. Без сомнения, современные руководства требуют дальнейшего совершенствования, как в плане оценки ПТВ, так и выбора наиболее оптимального варианта неинвазивной диагностики. Пока же этого не произошло, в практической деятельности существующий диагностический алгоритм следует применять с учетом индивидуальных особенностей пациента, данных традиционного обследования, наличия факторов риска и клинической картины заболевания.

Литература

1. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: e44-e164.
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. Task Force Members. 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; 34: 2949-3003.
3. Korok EV, Sumin AN, Sinkov MA, et al. The prevalence of intact coronary arteries in relation with indications for scheduled coronary arteriography. *Russ J Cardiol* 2016; 2: 52-9. (In Russ.) Корок Е. В., Сумин А. Н., Синьков М. А. и др. Частота выявления интактных коронарных артерий в зависимости от показаний для плановой коронарной ангиографии. *Российский кардиологический журнал* 2016; 2: 52-9. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-52-59.
4. Tashakkor AY, Stone J, Mancini GB. Is it time to update how suspected angina is evaluated prior to the use of specialized tests implications based on a systematic review. *Cardiology*. 2016; 133 (3): 181-90.
5. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010; 362 (10): 886-95.
6. Patel MR, Dai D, Hernandez AF, et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J* 2014; 167: 846-52.
7. Costa Filho FF, Chaves AJ, Ligabó LT, et al. Efficacy of patient selection for diagnostic coronary angiography in suspected coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105 (5): 466-71.
8. Ferreira AM, Marques H, Tralhão A, et al. Pre-test probability of obstructive coronary stenosis in patients undergoing coronary CT angiography: Comparative performance of the modified diamond-Forrester algorithm versus methods incorporating cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol*. 2016; 222: 346-51.
9. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: Validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011; 32: 1316-30.
10. Gaisенок OV, Martsevich SYu. Determination of Indications for Coronary Angiography in Asymptomatic Patients and Patients With Stable Angina. *Kardiologija*. 2014; 10: 57-62. (In Russ.) Гайсенок О. В., Марцевич С. Ю. Определение показаний к проведению коронарографии у пациентов без клинических проявлений заболевания и больных со стабильной стенокардией. *Кардиология*. 2014; 10: 57-62.
11. Sumin AN, Korok EV, Barbarash LS. Non-occlusive coronary artery lesions in the diagnosis of coronary artery disease: prevalence and verification tools. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2016; 1: 56-67. (In Russ.) Сумин А. Н., Корок Е. В., Барбараш Л. С. Необструктивные поражения коронарных артерий в диагностике ишемической болезни сердца: частота встречаемости и возможности верификации. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016; 1: 56-67.
12. Sechtem U, Mahrholdt H, Ong P, et al. Testing in patients with stable coronary artery disease — the debate continues. *Circ J*. 2016; 80 (4): 802-10.
13. Smeeth L, Skinner JS, Ashcroft J, et al. Chest Pain Guideline Development Group. NICE clinical guideline: chest pain of recent onset. *Br J Gen Pract*. 2010; 60 (577): 607-10.
14. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 1350-8.
15. Cheng YF, Berman DS, Rozanski A, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: Results from the Multinational Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry (CONFIRM). *Circulation* 2011; 124: 2423-32.

16. Pickett CA, Hulten EA, Goyal M, et al. Accuracy of traditional age, gender and symptom based pre-test estimation of angiographically significant coronary artery disease in patients referred for coronary computed tomographic angiography. *Am J Cardiol* 2013; 112: 208-11.
17. Bittencourt MS, Hulten E, Polonsky TS, et al. European Society of Cardiology-recommended Coronary Artery Disease Consortium pretest probability scores more accurately predict obstructive coronary disease and cardiovascular events than the Diamond and Forrester score: The Partners Registry. *Circulation*. 2016; 134 (3): 201-11.
18. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med*. 2005; 353 (18): 1889-98.
19. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118: 81-90.
20. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012; 344: e3485.
21. Demarco DC, Papachristidis A, Roper D, et al. Pre-test probability risk scores and their use in contemporary management of patients with chest pain: One year stress echo cohort study. *JRSM Open*. 2015; 6 (11): 2054270415611295.
22. Demir OM, Dobson P, Papamichael ND, et al. Comparison of ESC and NICE guidelines for patients with suspected coronary artery disease: evaluation of the pre-test probability risk scores in clinical practice. *Clin Med (Lond)*. 2015; 15 (3): 234-8.
23. Min JK, Dunning A, Gransar H, et al. Medical history for prognostic risk assessment and diagnosis of stable patients with suspected coronary artery disease. *Am. J. Med.* 2015; 128 (8): 871-8.
24. Gueret P, Deux JF, Bonello L, et al. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the Prospective National Multicenter Multivendor EVASCAN Study). *Am J Cardiol* 2013; 111: 471-8.
25. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008; 359: 2324-36.
26. Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijff JD, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: A prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2135-44.
27. Mouden M, Timmer JR, Reiffers S, et al. Coronary artery calcium scoring to exclude flow-limiting coronary artery disease in symptomatic stable patients at low or intermediate risk. *Radiology* 2013; 269: 77-83.
28. Rio P, Ramos R, Pereira-da-Silva T, et al. Yield of contemporary clinical strategies to detect patients with obstructive coronary artery disease. *Heart Int*. 2016; 10 (1): e12-9.
29. Yuan JW, Wang YT, Lu CZ. Coronary arteriography in the diagnosis results and prognosis analysis of suspected coronary artery disease in patients with normal SPET myocardial perfusion imaging. *Hell J Nucl Med*. 2015; 18 (3): 215-21.

ОПТИМА – 2017
2-я конференция
Образовательного Проекта

“Тромбозы И тромбозМболии в прАктике врачей разных специальностей”

Дата проведения: 13 декабря 2017 г. начало в 10:00

Место проведения: г. Москва, Измайловское шоссе д.71, гостиничный комплекс “Вега Измайлово”

Количество участников образовательного проекта – 500-600 врачей

Для кого этот проект?

- Акушеры-гинекологи
- Онкологи
- Анестезиологи — реаниматологи
- Сосудистые хирурги
- Врачи общей практики
- Терапевты
- Гематологи
- Травматологи
- Кардиологи
- Фармакологи
- Неврологи
- Хирурги

Основные темы образовательного проекта:

- Венозный тромбоз. Варикозная болезнь как фактор риска тромбоза
- Тромбоземболия легочных артерий
- Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий
- Антитромботическая терапия при хронических и острых формах ИБС
- Тромбозы и антитромботическая терапия в неврологии
- Антитромботическая терапия при вмешательстве на сердце и сосудах
- Антитромботическая терапия в акушерстве и гинекологии
- Тромбозы и антитромботическая терапия в онкологии
- Тромбозы и антитромботическая терапия в хирургии и травматологии
- Особенности антитромботической терапии у пожилых
- Комбинированная антитромботическая терапия. Выбор схем и медикаментозных средств
- Тромбофилические состояния
- Управление рисками побочных эффектов антитромботической терапии (гастропротекция, выбор/замена препаратов, повышающих риск кровотечений (НПВП, глюкокортикостероиды), вопросы кардио-безопасности)
 - Подготовка к плановым и экстренным оперативным вмешательствам
 - Профилактика и лечение кровотечений. Тактика антитромботической терапии после перенесенного кровотечения
 - Лабораторный контроль эффективности и безопасности антитромботической терапии

Подробности о проекте ОПТИМА — на сайте www.congress-med.ru

РОЛЬ ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА, РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОДВЕРГШИХСЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИМ ОПЕРАЦИЯМ

Лискова Ю. В.^{1,2}, Стадников А. А.¹, Саликова С. П.²

Цель. Изучить влияние пола на ремоделирование миокарда, эффективность фармакоterapiи и развитие осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), подвергшихся кардиохирургическим операциям (КХО).

Материал и методы. В исследование включены 87 пациентов обоего пола с ХСН, направленных на плановую КХО. Всем проводилось стандартное обследование и лечение ХСН и сопутствующей патологии. Миокард биоптатов ушка правого предсердия (УПП), полученных при КХО, изучен общегистологическими, иммуногистохимическими (экспрессия ММП-9, ТИМП-1 и p38 α МАРК) методами. Для оценки влияния терапии на миокард выделены группы воздействия: группа эналаприла и метопролола, периндоприла и амлодипина (Престанс[®], "Лаборатории Сервье", Франция). У всех обследуемых на 10-14 сут. после операции оценивали частоту осложнений в группах. Наличие хотя бы одного осложнения относили к неблагоприятному госпитальному исходу. Изучали взаимосвязь послеоперационных осложнений с данными ЭхоКГ и морфологическими изменениями в миокарде УПП с учетом пола и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Результаты. В группе женщин до КХО с сердечной недостаточностью с сохраненной ФВ (СНсФВ) при увеличении ФК ХСН сохранялась нормальная ФВ ЛЖ и наблюдалось ухудшение диастолической функции (ДФ). У мужчин с СНсФВ отмечалось снижение ФВ с переходом в "серую зону" к III ФК, преобладало эксцентрическое ремоделирование ЛЖ, без изменений ДФ. В группе с сердечной недостаточностью со средней ФВ (СНсрФВ) независимо от пола преобладало эксцентрическое ремоделирование ЛЖ. В миокарде УПП у женщин отмечалась меньшая степень миокардиального фиброза и участков мононуклеарной инфильтрации, при этом выявлялась большая частота как сердечно-сосудистых, так и внекардиальных осложнений. Выявлена высокая степень экспрессии ММП-9 в миокарде УПП в группе с СНсрФВ с неблагоприятным исходом без учета пола и высокая экспрессия p38 α МАРК у женщин данной группы. В группе лечения периндоприлом и амлодипином отмечалась меньшая степень экспрессии ММП-9 и p38 α МАРК.

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали гендерные отличия в ремоделировании миокарда у пациентов с СНсФВ, позволяя рассматривать женский пол, СНсрФВ, экспрессию ММП-9 в миокарде УПП в качестве прогностических маркеров неблагоприятного исхода КХО. Комбинация периндоприла и амлодипина продемонстрировала протективное действие на миокард, с более значимым эффектом у женщин.

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 77–85

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-77-85>

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ремоделирование, кардиохирургическая операция, пол, матриксная металлопротеиназа-9, фармако-терапия.

¹ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, Оренбург; ²ФГБ ВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Лискова Ю. В.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского, докторант 2-ой кафедры терапии (усовершенствования врачей), Стадников А. А. — з.д.н. РФ, д.б.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Саликова С. П. — д.м.н., доцент 2-ой кафедры терапии (усовершенствования врачей).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

liskovaj@bk.ru

АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ВМ — внеклеточный матрикс, ДД — диастолическая дисфункция, ИГХ — иммуногистохимическое исследование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КХО — кардиохирургические операции, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матриксная металлопротеиназа, p38 α МАРК — митоген-активированная протеинкиназа p38 α , СД — сахарный диабет, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНсрФВ — сердечная недостаточность со средней фракцией выброса, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТИМП — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ, УПП — ушко правого предсердия, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 21.09.2017

Рецензия получена 22.09.2017

Принята к публикации 25.09.2017

ROLE OF GENDER SPECIFICS IN MYOCARDIAL REMODELLING, CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS DEVELOPMENT AND EFFICACY OF PHARMACOTHERAPY IN HEART FAILURE PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY

Liskova Yu. V.^{1,2}, Stadnikov A. A.¹, Salikova S. P.²

Aim. To assess gender influence on myocardial remodelling, pharmacotherapy efficacy and complications development in chronic heart failure patients (CHF) post cardiac surgery.

Material and methods. In the study, 87 patients included, both genders, with CHF, who had been planned for cardiac surgery. All underwent standard investigations and CHF treatment, as other pathologies. Myocardium specimens from the right atrium appendage (RAA) were collected during surgery, investigated with general histology, immune histochemistry (expression of MMP-9, TIMP-1 and p38 α МАРК) methods. For the evaluation of treatment influence on myocardium, intervention groups were selected: enalapril and metoprolol, perindopril and amlodipine (Prestance[®], "Les Laboratoires Servier", France). In all participants, at 10-14 day post surgery, the rate of complications was evaluated, by groups. At least one complication led to selection the participant as adverse in-hospital outcome. The

relations were studied, of post-surgery complications with EchoCG data and morphological changes in LAA myocardium, taken the gender and left ventricle ejection fraction (LVEF).

Results. In cardiac surgery group with heart failure and preserved LVEF (HFpEF) with the increase of CHF functional class, normal LVEF remained, and there was worsening of the LV diastolic function. In HFpEF males there was decrease of EF with transition to "grey zone" by III functional class, and eccentric remodelling predominated with unchanged diastolic function. In HF mid-range EF group, regardless of gender, there was eccentric LV remodelling. In RAA myocardium of women there was lower grade of myocardial fibrosis and mononuclear areas of infiltration, and there was higher rate of cardiovascular as extracardiac complications. High grade of MMP-9 in RAA revealed in the group of HF mid-range EF and adverse outcome, regardless gender, and increased expression of p38 α МАРК in females of

this group. In perindopril and amlodipine group there was lower grade of MMP-9 and p38 α MAPK expression.

Conclusion. The study demonstrated gender differences in remodelling of myocardium in HFpEF patients. This makes to consider female gender, HF mid-range EF, MMP-9 expression in RAA myocardium, as prognostic markers of surgery adverse outcome. Combination of perindopril and amlodipine demonstrated protective influence on myocardium, with more prominent effect in females.

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 77–85

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-77-85>

Многочисленные исследования, опубликованные за последние годы, показали очевидные, связанные с полом различия в развитии сердечной недостаточности (СН). Как правило, у женщин СН развивается на 10–20 лет позже, чем у мужчин, но имеет более неблагоприятное клиническое течение. Наиболее значимыми факторами риска хронической СН (ХСН) у женщин являются артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и клапанные пороки сердца [1]. Важнейшей особенностью СН у женщин считается формирование концентрического типа геометрии левого желудочка (ЛЖ) с развитием в большинстве случаев СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) в отличие от мужчин, где преобладающим фенотипом является СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) [2]. Недавние исследования связывают данный факт с кардиопротективным действием эстрогенов на миокард [3]. При этом в других работах было показано, что независимо от менопаузы и возраста процесс ремоделирования сердца протекает более благоприятно у женщин, чем у мужчин [4]. Гендерные различия ХСН ряд исследователей объясняет экспрессией у женщин ключевых генов в X-хромосоме (*GATAD1*, *SCLA12*, *PDE6B*), контролирующей процессы ремоделирования миокарда, которые инактивированы у мужчин активностью других генов в Y-хромосоме (*KCNK1*, *CD24*, *PLEKHA8*) [5]. Принадлежность к женскому полу, как показано в работе Негг Т. (2017), коррелирует с менее значимым успехом чрескожного коронарного вмешательства и аорто-коронарного шунтирования (АКШ), что можно, вероятно, объяснить меньшим диаметром сосудов у женщин, являющимся сильным предиктором рестеноза, а при АКШ меньшим временем функционирования шунта [6, 7]. Отмечены половые различия также в фармакодинамике и фармакокинетике ряда сердечно-сосудистых препаратов, которые связывают с меньшей массой тела, более высоким процентом жировой ткани и высокой активностью цитохрома р450 изоформы СYP3A4 у женщин [5]. Таким образом, возрастает необходимость в исследованиях, направленных на понимание влияния гендерных различий для установления индивидуализированного подхода к заболеванию, оптимизации лечения, снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и прогрессирования ХСН.

Key words: heart failure, remodelling, cardiac surgery, gender, matrix metalloproteinase-9, pharmacotherapy

¹OrSMU of the Ministry of Health, Orenburg; ²S. M. Kirov Military Medical Academy of Ministry of Defense, Saint-Petersburg, Russia.

В связи с вышесказанным, целью настоящей работы стала оценка влияния пола на ремоделирование миокарда (по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и морфологических маркеров внеклеточного матрикса и гипертрофии миокарда), эффективность фармакотерапии и развитие осложнений у пациентов с ХСН, подвергшихся кардиохирургическим операциям (КХО).

Материал и методы

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Оренбургского государственного медицинского университета. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие. В исследование включены 87 пациентов (43 мужчины и 44 женщины) с ХСН I, IIА и IIБ стадией, I–III функциональным классом (ФК) по NYHA, госпитализированных в кардиохирургическое отделение ГБУЗ “ООКБ” г. Оренбурга в период с сентября 2013г по октябрь 2014г для проведения плановой КХО. Всем пациентам до КХО проводились: физикальный осмотр, определение клинико-функционального состояния (тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), Миннесотский опросник качества жизни, шкала оценки клинического состояния (по В. Ю. Марееву), эхокардиографическое исследование в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах на аппарате “Acuson 128X10” (Япония) и стандартный объем лабораторно-инструментальных методов исследования. Биоптаты миокарда УПП, полученные в процессе КХО, были изучены с использованием общегистологических, иммуногистохимических (оценка экспрессии синтеза белков внеклеточного матрикса (ВМ) миокарда: матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (ТИМП-1) и р38 α -митоген-активируемой протеинкиназы (р38 α МАРК) с использованием моноклональных антител и набора реактивов “Spring Bioscience” и “Sigma-Aldrich”) и морфометрических методов. Оценку локализации и интенсивности иммунной реакции ММП-9, ТИМП-1 и р38 α МАРК проводили полуколичественным методом +/-+++ в случайно выбранных 20 полях

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ХСН, подвергшихся КХО

Показатели	Значения, абс. (%) и (M±m)	
	Женщины (n=44)	Мужчины (n=43)
ИБС	34 (77,3)	39 (90,7)
Стенокардия: I ФК	4 (9)	1 (2,3)
II ФК	7 (16)	12 (28)
III ФК	22 (50)	29 (67,4)
IV ФК	1 (2,3)	1 (2,3)
ИМ в анамнезе	17 (38,6)	25 (58,1)
ФП постоянная форма	6 (13,6)	2 (4,65)
ФП пароксизмальная форма	17 (38,6)	10 (23,3)
АГ: 1 степени	0 (0)	8 (18,6)
2 степени	10 (22,7)	3 (6,9)
3 степени	30 (68,3)	32 (74,4)
ХРБС	8 (18,2)	3 (6,9)
Пороки сердца: МС	9 (20,5)	3 (6,9)
МН	18 (40,9)	6 (14)
АС	11 (25)	5 (11,6)
АН	11 (25)	8 (18,6)
ТН	4 (9,1)	2 (4,6)
КПС	17 (38,6)	9 (20,9)
ХСН: I стадия	8 (18,1)	12 (27,9)
II А стадия	35 (79,5)	29 (67,4)
II Б стадия	1 (2,3)	2 (4,65)
ХСН ФК по NYHA: I	3 (6,8)	5 (11,6)
ФК II	15 (34,1)	29 (67,5)
ФК III	26 (59,1)	9 (20,9)
ТШХ, м	315±92,02	343,9±83,18
ШОКС, баллы	5,8±2,2	4,9±1,9*
ОНМК в анамнезе	1 (2,3)	5 (11,6)
ХОБЛ+БА	13 (29,5)	16 (37,2)
Заболевания ЖКТ	28 (63,6)	21 (48,8)
Заболевания почек	16 (36,4)	8 (18,6)
СД 2 типа	12 (27,3)%	6 (13,9%)
ИМТ, кг/м ²	30,4±5,9	28,1±5,7%
Миннесотский опросник, баллы	41,83±15,04	36,67±14,69*

Примечание: * — p<0,05 при сравнении групп мужчин и женщин.

Сокращения: ФК — функциональный класс, ИМ — инфаркт миокарда, ФП — фибрилляция предсердий, АГ — артериальная гипертензия, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца, МС — митральный стеноз, МН — митральная недостаточность, АС — аортальный стеноз, АН — аортальная недостаточность, ТН — трикуспидальная недостаточность, КПС — комбинированный порок сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ШОКС — шкала оценки клинического состояния (модификация В.Ю. Мареева, 2000), ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, БА — бронхиальная астма, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СД — сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела.

зрения (100%) под микровизором mVizo-101. Диагноз ХСН установлен согласно национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН 2012г [8]. Все пациенты получали базисную и симптоматическую терапию, соответствующую общим принципам лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), ХСН и АГ (Национальные рекомендации 2008-2012гг): ограничение поваренной соли (<5 г/сут.), соблюдение гипохолестериновой диеты, бета-адреноблокаторы (чаще метопролола сукцинат 25-100 мг/сут.), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (периндоприла аргинин 5-10 мг/сут.; эналаприла малеат 5-20 мг/сут.), антагонисты рецепторов ангиотензина (лозартан калия 25-100 мг/сут.), диуретики (гидрохлортиазид 12,5-25 мг/сут., индапамид 1,5 мг/сут., спиронолактон 25-50 мг/сут.), блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин 5-10 мг/сут.) или их фиксированные комбинации. По показаниям назначались также антиагреганты, антикоагулянты, нитраты, статины. Для оценки влияния проводимой терапии на структурно-функциональное состояние миокарда выделены группы пациентов, получающих одинаковое лечение, продолжительностью 10,4±4,8 недель до КХО: группа эналаприла и метопролола, группа периндоприла и амлодипина, фиксированная комбинация, чаще 5/5 и 10/5 (Престанс®, оригинальный препарат, “Лаборатории Сервье”, Франция). У всех обследуемых на 10-14 сут. после операции оценивали частоту развития ССО и внекардиальных осложнений. Наличие хотя бы одного из осложнений относили к проявлению неблагоприятного госпитального исхода. Изучали взаимосвязи частоты и тяжести послеоперационных осложнений с данными ЭхоКГ и морфологическими изменениями в миокарде УПП с учетом пола и фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Контрольную группу составили 42 человека (22 женщины и 20 мужчин) с АГ без ХСН, не отличавшиеся от основной по возрасту. В исследование не включались пациенты с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунокомплексными заболеваниями и хроническими заболеваниями в стадии обострения.

При статистической обработке полученных результатов проверка нормальности распределения данных проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых n >50) или критерия Шапиро-Уилка (при n <50). Количественные признаки представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). Для оценки достоверности различий между опытными и контрольными группами в случае нормального распределения количественных данных использовали t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей, в других случаях непараметрический U-критерий Манна-Уитни. В случае альтернативных призна-

ков определяли долю объектов в выборке, обладающих этим признаком. Доли различных выборок сравнивали друг с другом посредством критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса. Исследование взаимосвязи между призна-

Таблица 2

Сравнительная характеристика данных ЭхоКГ у пациентов в зависимости от пола и функционального класса ХСН до КХО

Показатели ЭхоКГ	Значения (M±m)					
	Женщины (n=44)			Мужчины (n=43)		
	I ФК	II ФК	III ФК	I ФК	II ФК	III ФК
КДР, мм	48,25±4,025*	51,63±5,62^	55,85±7,72 [#]	57,00±3,19*	59,05±6,56^	63,38±6,85 [#]
КСР, мм	31,58±3,55*	33,62±5,39^	37,20±6,64	36,81±3,21*	39,23±6,88^	47,84±7,56 [#]
КДО, мл	124,0±47,44	138,82±36,64^	172,84±48,42 [#]	168,00±25,45	191,13±44,47^	230,55±48,98 [#]
КСО, мл	43,0±17,44	49,41±20,16^	69,26±29,13 [#]	56,00±8,42	77,80±27,30^	120,22±35,07 [#]
ФВ, %	62,58±6,27	62,21±6,77^	60,25±8,68 [#]	63,54±5,41	58,60±7,70^	49,30±9,42 [#]
Δ S	34,0±4,70	33,68±5,23^	32,19±6,65 [#]	34,33±3,96	30,27±3,99^	25,00±4,86 [#]
ЛП1, мм	37,16±4,08	38,70±4,57^	46,52±17,71	40,22±4,76	44,83±12,27^	46,33±8,38
ЛП2, мл	51,33±2,82*	55,22±4,69	55,90±16,99	59,83±9,82*	56,55±6,02	52,33±6,50
ПП, мм	37,0±3,82	39,16±5,26^	41,58±8,56 [#]	38,70±7,84	41,45±4,66^	45,75±5,29 [#]
УО, мл	80,33±30,17	89,82±22,77^	99,84±29,21	99,60±12,58	112,62±30,59^	106,28±16,05
ЛА, мм рт.ст.	24,58±5,93	29,72±10,81	33,44±9,70	29,37±6,23	32,45±9,20	35,54±11,42
Е/А	0,85±0,35	0,85±0,11	0,96±0,37	1,02±0,28	0,98±0,27	0,84±0,31
IVRT, мс	110,0±42,42	112,50±10,37^	116,20±16,81	100,0±28,28	85,75±13,37^	108,00±10,13
DT, мс	248,31±44,57	252,59±57,63	218,73±67,05	233,87±64,74	241,59±46,35	240,41±38,94

Примечание: * — p<0,05 при сравнении групп мужчин и женщин с I ФК ХСН, ^ — p<0,05 при сравнении групп мужчин и женщин со II ФК ХСН, [#] — p<0,05 при сравнении групп мужчин и женщин с III ФК ХСН.

Сокращения: КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ФВ — фракция выброса, Δ S — степень систолического укорочения переднезаднего размера левого желудочка, ЛП1 — вертикальный размер левого предсердия, ЛП2 — объем левого предсердия, ПП — правое предсердие, УО — ударный объем, ЛА — давление в легочной артерии, Е/А — отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения, IVRT — время изоволюмического расслабления левого желудочка, DT — время замедления раннего диастолического наполнения.

ками осуществляли при помощи парного коэффициента линейной корреляции Спирмена (r). Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты

В таблице 1 представлена клинико-анамнестическая характеристика пациентов, участвующих в исследовании. При сравнительном анализе получаемой фармакотерапии до КХО отмечалось более частое назначение женщинам в отличие от мужчин блокаторов медленных кальциевых каналов (32,4/16,2%), диуретиков (27,3/16,2%), антикоагулянтов (16,5/6,9%) и снотворных препаратов (65,9/27,8%). Мужчинам чаще назначались нитраты (53,8/33,1%) и статины (76,7/50,8%). В связи с введением нового термина для пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ =40-49%, как “СН с диапазоном средних ФВ (СНсрФВ)” в рекомендациях ESC 2016 г [9], мы посчитали важным изучить данную группу пациентов в исследовании. Средний возраст обследуемых с СНсрФВ составил у мужчин 57,18±7,58 лет, у женщин 61,27±8,10 год. Женщины были достоверно старше мужчин (p=0,0055), имели длительный (11,46±7,05 лет) менопаузальный период. У женщин в сравнении с мужчинами с СНсрФВ отмечено достоверно более тяжелое течение ХСН (по данным ШОКС 5,64±2,21/4,50±1,70 баллов, p=0,0026) и более низкое

качество жизни (по Миннесотскому опроснику 40,60±14,71/33,84±13,79 баллов, p=0,0114). При сравнении женщин и мужчин с СНсрФВ достоверных отличий по возрасту, тяжести ХСН, качеству жизни нами не выявлено. При оценке данных ЭхоКГ в зависимости от ФК ХСН и пола, полученных до КХО, отмечались достоверные отличия в группах по ряду показателей ЭхоКГ, представленных в таблице 2. Как видно из таблицы, женщины имели меньшие линейные и объемные размеры полости левого желудочка, нормальную ФВ при всех ФК ХСН, при этом достоверно снижающуюся у мужчин с увеличением ФК ХСН. У женщин с III ФК, а у мужчин со II и III ФК ХСН отмечалось повышенное давление в легочной артерии. У всех обследованных наблюдались нарушения геометрической адаптации (рис. 1): у мужчин достоверно чаще встречалось эксцентрическое ремоделирование ЛЖ (масса миокарда ЛЖ — 331,96±93,69 г; индекс относительной толщины (ИОТ) стенки ЛЖ — 0,36±0,047), чем у женщин (масса миокарда ЛЖ — 285,17±85,79 г; ИОТ — 0,39±0,066). У пациентов обоего пола с СНсрФВ отмечалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. При оценке типов диастолической дисфункции (ДД) в группах мужчин/женщин с ХСН — 1 тип ДД встречался в 84,2/78,6% мужчин/женщин, 2 тип 10,5/17,9%, 3 тип 5,3/3,6% случаев, соответственно.

У мужчин и женщин с СНсФВ нами получены достоверные отличия показателей линейных и объемных размеров ЛЖ, ЛП, ПП. У мужчин и женщин с СНсрФВ достоверных различий размеров полостей сердца в нашем исследовании выявлено не было. При сравнении длительности КХО у пациентов в зависимости от ФВ без учета пола установлены достоверные отличия в группах: СНсФВ — $157,91 \pm 31,46$ мин и СНсрФВ — $181,18 \pm 52,56$ мин ($p=0,0233$). При оценке продолжительности операции у пациентов с учетом пола в группах с СНсФВ и СНсрФВ достоверных отличий обнаружено не было. При анализе госпитального периода наблюдения из 87 обследуемых после КХО выявлен 1 (1,1%) летальный исход в связи с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности в группе мужчин. Общая частота сердечно-сосудистых и внекардиальных осложнений с учетом пола представлена на рисунке 2.

У женщин с ХСН отмечалась более высокая частота как ССО, так и внекардиальных осложнений (рис. 1). После КХО в группах женщин/мужчин диагностированы следующие виды ССО: 13/7 случаев пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, 1/0 пароксизм фибрилляции желудочков, 1/1 полной АВ-блокады с постановкой кардиостимулятора, 1/0 инфаркта миокарда, 1/1 тампонады сердца; из внекардиальных осложнений 2/1 случай острого нарушения мозгового кровообращения, 0/1 — острой энцефалопатии, 1/0 — острой калькулезного холецистита, 1/0 — пневмонии. При анализе неблагоприятного госпитального исхода после КХО в зависимости от ФВ без учета пола выявлено, что при СНсФВ их частота составила 26,76% (у 19 из 71 пациента), при СНсрФВ — 31,25% (у 5 из 16 человек). При оценке частоты осложнений после КХО в группах пациентов с учетом пола и ФВ выявлено: у женщин с СНсФВ частота неблагоприятного госпитального исхода составила 31,57%, у женщин с СНсрФВ — 50%. У мужчин с СНсФВ частота неблагоприятного госпитального исхода составила 21,1%, у мужчин с СНсрФВ — 20%.

При изучении миокарда УПП у пациентов с ХСН обнаружены структурно-функциональные изменения, выраженность которых достоверно не зависела от стадии и ФК ХСН, при этом у женщин отмечалась меньшая степень миокардиального фиброза и участков мононуклеарной инфильтрации миокарда, чем у мужчин. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании миокарда УПП во всех группах наблюдалась экспрессия белков ММП-9, ТИМП-1 и р38 α МАРК (р38 α). Так как все пациенты получали различные комбинации лекарственных препаратов, мы постарались выделить группы с одинаковой терапией для сравнительного анализа морфологических изменений с учетом пола: группа эналаприла с метопрололом (Э+М) и периндоприла с амлодипином (П+А) (табл. 3).

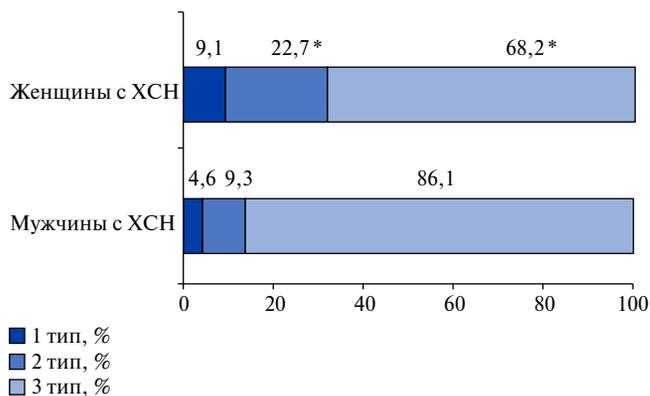


Рис. 1. Сравнительная характеристика типов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН до КХО.

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении групп мужчин и женщин. 1 тип — концентрическое ремоделирование, 2 тип — концентрическая гипертрофия, 3 тип — эксцентрическая гипертрофия.

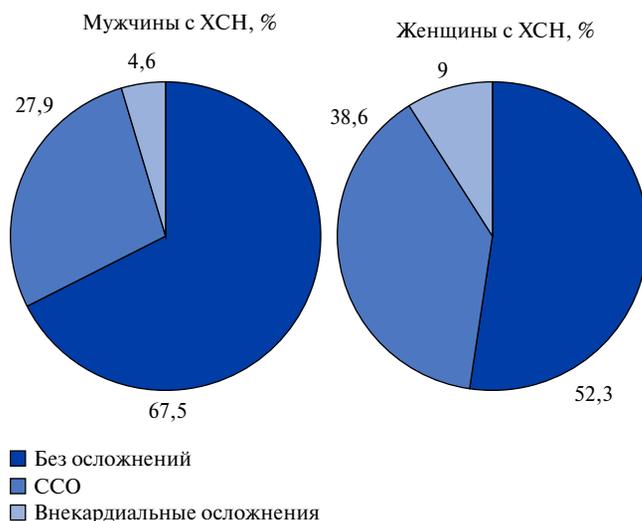


Рис. 2. Сравнительная характеристика частоты (%) сердечно-сосудистых и внекардиальных осложнений на 10-14 сут. в группах наблюдения после КХО.

Сокращения: ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

При ИГХ исследовании миокарда УПП в группе женщин с ХСН, получавших Э+М, обнаруживались кардиомициты с умеренной/высокой экспрессией ММП-9 и легкой/умеренной — ТИМП-1. У мужчин преобладала высокая экспрессия ММП-9 и умеренная ТИМП-1. При оценке степени выраженности р38 α в КМЦ у мужчин отмечалась высокая ее экспрессия, а у женщин умеренная/высокая. В группе лечения П+А наблюдалась менее выраженная активность ММП-9 со значимым снижением экспрессии р38 α у женщин по сравнению с мужчинами. ИГХ картина в группах пациентов с СНсФВ и СНсрФВ без учета пола отличалась более выраженной экспрессией ММП-9 в группе с СНсрФВ. При сравнении

Таблица 3

Влияние фармакотерапии на экспрессию сигнальных белков (ММП-9, ТИМП-1 и p38αМАРК) в миокарде УПП у пациентов с ХСН

Показатели	Значения (M±m)			
	Э+М (n=17)		П+А (n=15)	
	М (n=10)	Ж (n=7)	М (n=7)	Ж (n=8)
ММП-9	++/+++ (20/80%)	++/+++ (40/60%)	++/+++ (30/70%)	+ /++ (50/50%)
ТИМП-1	+ /++ (20/80%)	+ /++ (35/65%)	+ /++ (20/80%)	+ /++ (35/65%)
p38αМАРК	++/+++ (20/80%)	++/+++ (40/60%)	++/+++ (40/50%)	++/+++ (70/30%)

Сокращения: Э — эналаприл, М — метопролол, П — периндоприл, А — амлодипин, М — мужчины, Ж — женщины.

морфологических изменений с учетом пола и ФВ обнаруживалась более высокая степень экспрессии p38αМАРК в группе женщин с СНсрФВ и неблагоприятным исходом, высокая экспрессия ММП-9 — в группе неблагоприятного исхода у пациентов обо-его пола.

Обсуждение

Данные, полученные в настоящем исследовании, показали, что женщины с ХСН были достоверно старше мужчин и имели более низкое качество жизни по оценке Миннесотского опросника. Среди этиологических факторов ХСН у женщин чаще диагностировалась АГ, приобретенные клапанные пороки сердца и ИБС, у мужчин на первом месте выступает ИБС в сочетании с АГ, что согласуется с результатами других исследователей [1]. Из сопутствующей патологии у женщин преобладали СД 2 типа, избыточная масса тела и ожирение, заболевания желудочно-кишечного тракта, почек. В отличие от женщин, у мужчин в анамнезе из сопутствующей патологии преобладали в большем проценте случаев острое нарушение мозгового кровообращения и заболевания легких.

По данным ЭхоКГ и показателям морфометрии миокарда биоптатов УПП, у пациентов с ХСН отмечались явные гендерные отличия в ремоделировании сердца. Известно, что сердечное ремоделирование представляет собой комплекс клеточных, биохимических и молекулярных событий, возникающих в ответ на повреждение миокарда или повышенную нагрузку (ишемия, давление или объемная перегрузка), приводящих к дилатации камер сердца без относительного увеличения толщины стенки (эксцентрическая гипертрофия) или утолщению стенок желудочков без их дилатации (концентрическая гипертрофия) [10]. Гипертрофия миокарда — это компенсаторный ответ на увеличивающийся миокардиальный стресс, поддерживающий систолическую функцию сердца. В нашем исследовании женщины с ХСН, по данным ЭхоКГ, имели лучше показатели систолической функции сердца и меньшие конечно-систолические и конечно-диастолические размеры по сравнению с мужчинами. У пациентов с СНсФВ чаще встреча-

лась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ со значимым преобладанием в группе мужчин. Данный факт некоторые исследователи объясняют особенностью гипертрофии миокарда неишемического генеза у женщин [11]. В работе Piro M., (2010) половые особенности ремоделирования миокарда связывают с различием в экспрессии ключевых генов, отвечающих за сократительную функцию сердца. Авторы отмечают, что у мужчин с ХСН в отличие от женщин снижена экспрессия Ca²⁺-активируемой АТФазы саркоплазматического ретикулума [11]. В группе женщин с увеличением ФК ХСН наблюдается ухудшение диастолической функции сердца, характеризующееся увеличением ДД по 2 типу. У мужчин данная тенденция была менее выражена. При этом, как видно из таблицы 2, с увеличением ФК ХСН у женщин сохраняется нормальная ФВ ЛЖ, а у мужчин к III ФК ФВ переходит в “серую зону” 40-49%. Выделение пациентов с СНсрФВ, которые, вероятно, первично имеют незначительную систолическую дисфункцию, но с особенностями диастолической дисфункции, было предложено в рекомендациях ESC 2016г, как отдельной категории с “промежуточным” фенотипом между СНсФВ и СНнФВ [9]. При сравнении данных ЭхоКГ в зависимости от ФВ у женщин с СНсФВ были достоверно лучше показатели систолической и диастолической функции, чем у мужчин. При сравнении результатов ЭхоКГ у пациентов с СНсрФВ, достоверных половых отличий нами получено не было, у всех отмечалось эксцентрическое ремоделирование ЛЖ. При оценке ИГХ картины в зависимости от ФВ и пола нами установлено, что женщины с СНсФВ имели менее выраженную экспрессию как ММП-9, так и ТИМП-1, в отличие от мужчин с высокой степенью активности ММП-9 и умеренной экспрессией ТИМП-1. Известно, что ММП активно участвуют в процессах реорганизации ВМ, разрушая коллаген, эластин, фибронектин, гликозаминогликаны, что позволило считать их эффекторами ремоделирования [12]. Дисбаланс активности ММП и ТИМП может коррелировать со степенью гипертрофии и фиброза миокарда, что отмечено у пациентов с ХСН и в нашей работе. Как показано в ряде иссле-

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД ВСЕГДА ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ

ПРЕСТАНС

ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ



125047, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7
Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01
www.servier.ru



Рег. уд. N ЛСР-000836/10

Краткая справочная информация по безопасности – Периндоприла аргинин + амлодипин

СОСТАВ* – Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих соответственно, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 10 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***: Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС); стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***: Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. При терапевтической необходимости, доза препарата Престанс может быть изменена или предварительно может быть проведен индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью: Необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови. Престанс противопоказан пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. Пациенты с печеночной недостаточностью: Поиск оптимальной начальной и поддерживающей дозы для пациентов с печеночной недостаточностью следует проводить индивидуально, применяя препараты амлодипина и периндоприла в монотерапии. Дети и подростки: Престанс не следует назначать детям и подросткам до 18 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***: Гиперчувствительность к периндоприлу или любому другому ингибитору АПФ, к амлодипину или другим препаратам дигидропиридинового ряда, или к любому вспомогательному веществу; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; второй и третий триместр беременности (подробная информация расположена в разделе «Применение при беременности и в период кормления грудью»), тяжелая артериальная гипотензия, шок, включая кардиогенный, обструкция выходящего тракта левого желудочка (напр. клинически значимый стеноз аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда, почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), наследственная непереносимость лактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***: Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. При появлении ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата. Для пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью подбор дозы необходимо проводить с осторожностью. Этнические различия: У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне приема ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек. Кашель. На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Прекратить прием препарата за 24 ч до хирургического вмешательства. Гиперкалиемия. Лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, в возрасте старше 70 лет, сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременным приемом калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей поваренной соли, а также применяющих другие препараты, способствующие повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин). Сахарный диабет. В течение первого месяца терапии необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Гипертонический криз. Эффективность и безопасность не установлены. Пожилые пациенты. Повышение дозы с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ***: Не рекомендуемые сочетания: калийсберегающие диуретики, препараты калия или калийсодержащие заменители пищевой соли, препараты лития, эстрамустин, дантролен (внутривенное введение), грейпфрут или грейпфрутовый сок. Сочетания препаратов, требующие особого внимания: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты ≥ 75 мг/сут; гипогликемические средства для приема внутрь, производные сульфонилмочевина и инсулин), индукторы цитохрома CYP3A4, ингибиторы цитохрома CYP3A4, блокеры. Сочетания препаратов, требующие внимания: диуретики (тиазидные и петлевые), симпатомиметические средства, препараты золота, гипотензивные средства, вазодилаторы, кортикостероиды, тетрациклин, с-адреноблокаторы (празозин, альбузолин, доксазозин, теразозин), амифостин, трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии, Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, прокаинамид, **БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ***: Препарат не рекомендуется применять в первом триместре беременности и при кормлении грудью. Препарат противопоказан во втором и третьем триместрах беременности. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ***: Обратимое снижение подвижности сперматозоидов у некоторых пациентов, принимавших блокаторы кальциевых каналов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ***: Вследствие возможного чрезмерного снижения АД, развития головокружения, сонливости и других побочных реакций, следует соблюдать осторожность. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ***: Часто: Сонливость, головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отеки, мышечные спазмы, отек, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: аллергические реакции, бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), нарушение сна, ринит, бронхоспазм, изменение ритма дефекации, острая почечная недостаточность. **Неустойчивой частоты: гипогликемия, повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке, крови, гиперкалиемия.** Дополнительные данные по амлодипину: Зарегистрированы отдельные случаи экстралимфатического синдрома. **ПРЕДОЗИРОВАНИЕ***: **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ***: Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин – БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА***: Таблетки, содержащие 5 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 5 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина. По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влапоглощающий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. При расфасовке (упаковке) на российский предприниматель ООО «Сердикс»: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влапоглощающий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Упаковка для стационаров: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влапоглощающий гель. По 30 флаконов в картонном поддоне с ячейками для флаконов, с равным количеством инструкций по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия. По 3 флакона с равным количеством инструкций по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата. Регистрационное удостоверение: ЛСР-000836/10. На правах рекламы.

дований, TIMP-1 способен связываться с неактивной формой pro-MMP-9, образуя комплекс, в котором TIMP-1 сохраняет свою способность ингибировать активность других активных MMP. Известно, что высокие значения MMP-9 и нарушение баланса MMP-9/TIMP-1 являются независимым предиктором неблагоприятных событий у пациентов с ХСН [13]. Данный факт подтверждается и нашим исследованием: у пациентов с СНсрФВ и неблагоприятным исходом после КХО отмечалась высокая экспрессия MMP-9 и умеренная TIMP-1, что отражает их дисбаланс. Высокий уровень MMP-9, возможно, играет прогностическую роль у пациентов с СНсрФВ для предсказания перехода в группу с СНсрФВ и СНнФВ.

При оценке влияния фармакотерапии в группе СНсрФВ более благоприятный эффект на ВМ миокарда отмечался при использовании у пациентов обоего пола комбинации периндоприла и амлодипина. Вероятно, данный эффект связан как с положительным действием на ВМ периндоприла, подавляющего активность MMP-9, которая играет важную роль в регулировании синтеза цитокинов и экспрессии их рецепторов [14], так и с антиоксидантным плеiotропным эффектом амлодипина в отношении нормализации баланса MMP/TIMP путем ингибирования секреции MMP макрофагами и активации эндотелиальной NO-синтазы [15].

При оценке экспрессии p38 α в миокарде у мужчин и женщин с ХСН без учета ФВ отмечалась более высокая ее выраженность в группе мужчин. При этом, в группе женщин с неблагоприятным исходом с СНсрФВ наблюдалась также высокая степень экспрессии p38 α МАРК. Длительную активацию p38 α МАРК-путей ряд авторов связывает с ишемией/реперфузионным повреждением в сердце, патологическим ремоделированием и развитием СН [16]. Известно, что p38 α индуцирует гипертрофию миоцитов, апоптоз и аутофагию, отрицательно влияя на сократимость миокарда [16], что согласуется с результатами нашего исследования. У пациентов с СНсрФВ, получающих лечение комбинацией периндоприла и амлодипина, отмечалась менее выраженная экспрессия p38 α в сравнении с группой эналаприла и метопролола, что подтверждается данными других работ [17]. Возможно, полученные нами факты можно объяснить способностью амлодипина уменьшать кальциевую перегрузку миоцитов в условиях ишемии, приводящую к нарушению процесса сокра-

щения—расслабления миокарда и подавлять экспрессию гена роста/пролиферации гладких мышечных клеток сосудов, как отмечено в ряде исследований [15, 17]. У пациентов с СНсрФВ значимых половых отличий в эффективности фармакотерапии не наблюдалось. Результаты нашей работы, свидетельствующие об отсутствии достоверных гендерных различий в группе пациентов с СНсрФВ не только по данным ЭхоКГ и типу ремоделирования ЛЖ, но и по возрасту, тяжести ХСН по ШОКС, влиянию фармакотерапии, требуют дальнейшего уточнения.

Заключение

Данные, полученные в нашем исследовании, демонстрируют наличие явной гендерной составляющей в адаптивном ответе миокарда на хроническое воздействие патологических факторов, развитии ССО и фармакотерапии. Изучение СНсрФВ дает новые клинические и прогностические результаты, свидетельствующие о том, что СНсрФВ представляют собой специфический фенотип ХСН с особенной реорганизацией миокарда, характеризующейся высокой экспрессией MMP-9 и умеренной/высокой экспрессией p38 α . Клиническая картина СНсрФВ подобна СНсрФВ, однако по структурно-функциональным особенностям ремоделирования миокарда СНсрФВ больше приближается к СНнФВ. СНсрФВ может являться фактором риска неблагоприятных исходов КХО. Осложнения после КХО носят гендерный характер, при этом, значимо выше у женщин. Категория пациентов с СНсрФВ, вероятно, будет нуждаться в специфической фармакотерапии. В нашем исследовании комбинация периндоприла с амлодипином (Престанс[®], оригинальный препарат, “Лаборатории Сервье”, Франция) продемонстрировала благоприятное воздействие на миокард и в группе с СНсрФВ и с СНсрФВ, с более значимым эффектом у женщин.

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали важность изучения гендерных особенностей ХСН, что позволяет рассматривать женский пол, СНсрФВ, экспрессию MMP-9 в миокарде УПП в качестве прогностических маркеров неблагоприятного исхода кардиохирургических операций у пациентов с ХСН.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 11-04-97000 р_поволжье_a).

Литература

1. Ghingina C, Botezatu CD, Serban M, Jurcut R. A personalized medicine target: heart failure in women. *Journal of Medicine and Life* 2011; 4 (3): 280-86.
2. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature reviews. Cardiology* 2017; 1-12. DOI:10.1038/nrcardio.2017.65.
3. Zhao Z, Wang H, Jessup JA, et al. Role of estrogen in diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 306: 628-40. DOI:10.1152/ajpheart.00859.2013.
4. Keller KM, Howlett SE. Sex differences in the biology and pathology of the aging heart. *Can J Cardiol* 2016; 32 (9): 1065-73. DOI:10.1016/j.cjca.2016.03.017.
5. Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nature Reviews/Drug Discovery* 2006; 5: 425-39. DOI: 10.1038/nrd2032.
6. Heer T, Hochadel M, Schmidt K, et al. Sex Differences in Percutaneous Coronary Intervention—Insights From the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology. *Am Heart Assoc.* 2017; 6 (3): e004972. DOI: 10.1161/JAHA.116.004972.
7. Mikhail GW. Coronary revascularisation in women. *Heart* 2006; 92 (3): 19-23. DOI: 10.1136/hrt.2005.070359.
8. Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National recommendations of OSSN, RCO and RNMOT on diagnosis and treatment of CHF. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'* 2013; 7 (81): 379-472. (In Russ.) Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В с соавторами. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность* 2013; 7 (81): 379-472.
9. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russ J Cardiol* 2017; 1 (141): 7-81. (In Russ.) Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал* 2017; 1 (141): 7-81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
10. Piro M, Bona RD, Abbate A, et al. Sex-Related Differences in Myocardial Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1057-65. DOI:10.1016/j.jacc.2009.09.065.
11. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. *Wien Med Wochenschr* 2011; 161 (5-6): 109-16. DOI 10.1007/s10354-011-0892-8.
12. Spinale FG. Matrix Metalloproteinases: Regulation and Dysregulation in the Failing Heart. *Circ Res.* 2002; 90: 520-30. DOI: 10.1161/01.RES.0000013290.12884.A3.
13. Morishita T, Uzui H, Mitsuke Y, et al. Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure ESC Heart Failure 2017; 1-10. DOI: 10.1002/ehf2.12137.
14. Liskova YuV, Salikova SP, Stadnikov AA. Extracellular matrix remodeling myocardium of the left ventricle rats with experimental heart failure after perindopril and melatonin administration. *Zhurnal Kardiologiya* 2014; 54 (9): 52-6. (In Russ.) Лискова Ю.В., Саликова С.П., Стадников А.А. Особенности ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда левого желудочка крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью при введении периндоприла и мелатонина. *Журнал Кардиология* 2014; 54 (9): 52-6.
15. Mason RP, Marche P, Hintze TH. Novel Vascular Biology of Third-Generation L-Type Calcium Channel Antagonists Ancillary. *Actions of Amlodipine. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 2155-63.
16. Muslin AJ. MAPK Signaling in Cardiovascular Health and Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *Clin Sci (Lond).* 2008; 115 (7): 203-18. DOI: 10.1042/CS20070430.
17. Umemoto S, Kawahara S, Hashimoto R, et al. Different effects of amlodipine and enalapril on the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase-extracellular signal-regulated kinase pathway for induction of vascular smooth muscle cell differentiation in vivo. *Hypertens Res.* 2006; 29 (3): 179-86.

МНОЖЕСТВЕННАЯ РОЛЬ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦАГавришева Н. А.¹, Алексеева Г. В.², Бойко А. И.¹, Панов А. В.²

Обобщена информация о роли лейкоцитов как независимого фактора риска ишемической болезни сердца (ИБС). Анализируются различные аспекты участия лейкоцитов в механизмах развития атеросклероза и ИБС. Оценивается прогностическое значение изменения числа лейкоцитов при различных формах ИБС.

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 86–92

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-86-92>

Ключевые слова: атеросклероз, лейкоциты, активные формы кислорода, молекулы клеточной адгезии, протеазы, цитокины, апоптоз, теломеры.

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Гавришева Н.А.* — д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, Алексеева Г.В. — к.м.н., н.с. НИО ишемической болезни сердца, Бойко А.И. — врач-интерн кафедры Госпитальная хирургия № 2, Панов А.В. — д.м.н., профессор, зав. НИО ишемической болезни сердца, врач высшей категории.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

na.gavrish@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, НАДФ — нитинамидадениндинуклеотидфосфат, СД — сахарный диабет, ЧКА — чрескожная коронарная ангиопластика.

Рукопись получена 19.03.2017

Рецензия получена 09.04.2017

Принята к публикации 25.04.2017

MULTIPLE ROLE OF LEUCOCYTES IN CORONARY HEART DISEASEGavrisheva N. A.¹, Alekseeva G. V.², Boyko A. I.¹, Panov A. V.²

A summary provided, on the role of leucocytes as an independent risk factor for coronary heart disease (CHD). Various aspects analyzed, of the leucocytes role in atherosclerosis and CHD development. Predictive value assessed of the leucocytes number shifts in a range of CHD types.

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 86–92

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-86-92>

Key words: atherosclerosis, leucocytes, reactive oxygen species, cellular adhesion molecules, proteases, cytokines, apoptosis, telomeres.

¹I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) считается актуальной проблемой кардиологии XXI века в связи с высокой летальностью и инвалидизацией населения разных стран мира, а также с многофакторностью патологических процессов, лежащих в ее основе. Наряду с общепринятой дислипидемической теорией атерогенеза, в настоящее время широко обсуждается роль факторов воспаления в формировании локальных и системных клинических проявлений данного процесса [1]. Как известно, в продукции медиаторов воспаления принимает участие большое число клеток, ведущую роль среди которых играют лейкоциты. Признанию воспалительной концепции атерогенеза во многом способствовали результаты патоморфологических и гистологических исследований коронарного русла у больных ИБС. Показано, что Т-лимфоциты и моноциты/макрофаги обнаруживаются в интима сосудов уже на ранней стадии формирования атеросклеротического поражения, а в нестабильных бляшках они составляют более 40% клеточного состава воспалительных инфильтратов [2]. При этом, если моноциты/макрофаги встречаются на всем протяжении фиброзной капсулы, то Т-лимфоциты располагаются преимущественно в краевых отделах бляшек. В то же время, показано,

что В-клетки, в отличие от Т-лимфоцитов, малочисленны в местах атеросклеротических поражений [3].

Анализ результатов экспериментальных и клинических исследований показал, что лейкоцитоз является таким же независимым фактором риска ИБС, как уровень общего холестерина, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет (СД), утолщение комплекса интима-медиа [4, 5].

Наиболее частым осложнением ИБС является инфаркт миокарда (ИМ). Полагают, что изменение количества лейкоцитов, их функциональной активности и кинетики при ИМ могут привести к десинхронизации фаз некробиоза и формирования грануляционной ткани, что предрасполагает к развитию его осложнений: разрыву миокарда, формированию аневризмы левого желудочка, появлению фибрилляции желудочков, рецидиву заболевания и т.д. [6]. Кроме того, обнаружено, что лейкоцитоз связан не только с увеличением размера ИМ и развитием его осложнений, но и с более низким эффектом от проводимой терапии. Согласно полученным результатам, повышенный уровень лейкоцитов крови ассоциировался с резистентностью к тромболитической терапии, выраженностью тромбоза коронарных артерий и ухудшением микроциркуляторной перфузии [7].

В ряде работ число лейкоцитов, помимо взаимосвязи с острыми сердечно-сосудистыми событиями, оценивалось как фактор отдаленного прогноза ИБС. Так, доказано, что повышение количества лейкоцитов в позднем послеоперационном периоде у пациентов, подвергшихся процедуре чрескожной коронарной ангиопластики (ЧКА), прямо коррелировало с увеличением вероятности возникновения повторных сосудистых катастроф и смерти [8].

В данном обзоре мы остановимся на некоторых аспектах роли лейкоцитов в атерогенезе.

Провоспалительные цитокины

Известно, что активированные провоспалительными цитокинами (в частности фактором некроза опухолей-альфа (ФНО- α), интерлейкинами-1, -6, -8 (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и др.) лейкоциты, сами по себе являются их источниками. Эта особенность определяет важные звенья участия цитокинов в атерогенезе: они способны активировать продукцию хемоаттрактантов — белков, регулирующих направленное движение лейкоцитов в зону воспаления; в сложном механизме лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия цитокины стимулируют экспрессию молекул клеточной адгезии. ФНО- α , ИЛ-1 и макрофагальный колониестимулирующий фактор, продуцируемые лейкоцитами, принимают участие в регуляции уровня ферментов, разрушающих межклеточное вещество в атеросклеротической бляшке, что способствует ее нестабильности [9]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что более высокий уровень цитокинов в крови отмечается у больных ИМ и нестабильной стенокардией относительно пациентов со стабильным течением заболевания [10]. Более того, что концентрация цитокинов при стабильной стенокардии повышается с нарастанием тяжести заболевания, достигая максимальных значений при III-IV функционального классе [11]. В настоящее время получены данные, что высокий уровень провоспалительных цитокинов у пациентов после эндоваскулярного стентирования или коронарного шунтирования ассоциируется со значительной частотой рецидивов стенокардии, ухудшением перфузии миокарда, прогрессированием атеросклероза в нативных коронарных артериях [12].

Молекулы клеточной адгезии

Одним из важных этапов развития воспалительного ответа на ишемию и повреждение является адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам (ЭК), которая осуществляется с участием молекул клеточной адгезии (МКА). На первоначальном этапе кратковременная адгезия лейкоцитов к эндотелию сосудов осуществляется через L-, P- и E-селектины. P-селектины содержатся в ЭК и тромбоцитах; E-селектины выявляются на поверхности активированного эндотелия; L-селектины постоянно экспрессированы на поверхности лейкоцитов. В дальнейшем

более прочная адгезия происходит с участием интегринов лейкоцитов, содержащих одну из трех различных α -цепей (CD11a, CD11b, CD11c) и общую β -субъединицу (CD18) и являющихся лигандами для МКА эндотелия из суперсемейства иммуноглобулинов: межклеточной молекулы адгезии — 1 (intercellular adhesion molecule 1; ICAM-1), молекулы сосудистой адгезии-1 (vascular cellular adhesion molecule 1; VCAM-1) и тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы клеточной адгезии (platelet/endothelial cell adhesion molecule; PECAM). Интегрины, ICAM-1, VCAM-1 и PECAM обеспечивают лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие, трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов, а также адгезию клеток к внеклеточному матриксу.

На поверхности не стимулированных лейкоцитов ICAM-1 практически отсутствует, в крови отмечается очень низкий уровень ее растворимой формы (sICAM-1). Такие факторы риска ИБС, как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, курение, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение — способствуют повышению уровня sICAM-1 в крови. Стимуляторами экспрессии ICAM-1 являются интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), окЛПНП, С-реактивный белок (СРБ), напряжение сдвига [13]. Отмечено, что сохраняющийся повышенный уровень sICAM-1 у пациентов, подвергшихся коронарной ангиопластике, может быть предиктором рестеноза.

Другая молекула клеточной адгезии, VCAM-1, экспрессируется только после стимуляции эндотелиальных клеток и взаимодействует с рецептором VLA-4 (very late antigen-4) лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов. VCAM-1 играет важную роль в накоплении мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления хронической, в также в развитии мононуклеарной инфильтрации при атеросклерозе. Повышенный уровень растворимой формы sVCAM-1 выявляется при различных клинических формах ИБС [14].

PECAM-1 широко экспрессируется на эндотелиальных клетках, тромбоцитах, лейкоцитах. В физиологических условиях данная молекула обеспечивает барьерную функцию эндотелия, влияя на степень его проницаемости и адгезивности. В условиях воспалительного процесса, развивающегося в сосудах, пораженных атеросклерозом, отмечено снижение функциональной активности молекулы PECAM-1, что приводит к усиленной адгезии нейтрофилов к эндотелию, нарушению целостности интимы с последующим усилением трансмиграции лейкоцитов в толщу сосудистой стенки [15]. Исследование полиморфизма гена PECAM-1 выявило связь между частотой встречаемости различных аллелей данного гена и распространенностью ИБС среди контрольной группы [16].

Хемокины

В процессах адгезии и последующей миграции лейкоцитов в пораженную сосудистую стенку, помимо МКА, принимают участие и хемокины, относящиеся к семейству хемотаксических цитокинов с низкой молекулярной массой (5–20 кД) и объединяемых наличием в NH₂-терминальном домене четырёх аминокислотных остатков цистеина. В зависимости от количества и расположения консервативных остатков цистеина различают 4 класса (подсемейства) хемокинов: CC (два цистеиновых остатка находятся рядом), CXC (два цистеиновых остатка разделены одной аминокислотой), C (нет первого и третьего цистеиновых остатков), CX3C (между двумя цистеиновыми остатками расположены три аминокислоты) [17].

Хемокины продуцируются макрофагами, Т-лимфоцитами, клетками эндотелия. Биологическая активность малых цитокинов преимущественно обусловлена хемоаттрактивной активностью по отношению к разным типам лейкоцитов. Их эффекты опосредуются через хемокиновые рецепторы, при этом один и тот же рецептор может связываться с несколькими хемокинами, а определенный хемокин может быть лигандом для нескольких рецепторов. Считается, что трансэндотелиальная миграция лейкоцитов осуществляется по хемотаксическому градиенту в основном с участием трёх хемокинов: моноцитарного хемотаксического белка (monocyte chemoattractant protein; MCP — подсемейство CC); интерлейкина-8 (interleukin-8; ИЛ-8; подсемейство CXC) и фракталкина (семейство CX3C). При этом, установлено, что хемокины влияют на способность интегринов обеспечивать клеточную адгезию: после контакта с эндотелием лейкоциты катятся по поверхности, воспринимая сигналы хемотаксических агентов, регулирующих активацию интегринов, тем самым подготавливая клетку к прочной адгезии [18].

Результирующее действие того или иного хемокина зависит не только от прямого воздействия на клетку-мишень, но и особенностей взаимодействия с другими факторами хемотаксиса. Так, показано синергичное действие фракталкина и MCP-1 на направленный хемотаксис моноцитов из общей популяции клеток к участку воспаления. В свою очередь, окисленные ЛПНП увеличивают экспрессию CXCR2 моноцитами, способствуя адгезии и миграции этих клеток под влиянием ИЛ-8 [19].

Окислительный стресс

Активированные лейкоциты в очагах воспаления становятся мощными продуцентами активных форм кислорода (АФК), к которым относятся разные по своей химической структуре соединения: супероксидный анион-радикал (O_2^-), гидроксильный радикал (OH^\cdot), синглетный кислород (1O_2), перекись водорода (H_2O_2), пероксинитрит ($ONOO^-$), гипогалоиды

(окисленные галогены — $HOCl$, $HOBr$, HOI), оксид азота (NO^\cdot) и др. Генерация АФК начинается с активации в мембране лейкоцитов ферментного комплекса: никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)-оксидазы. Стимулированная НАДФ-оксидаза катализирует реакцию $НАДФ + O_2 \rightarrow НАДФ^+ + O_2^\cdot + H^+$ с образованием супероксидного анион-радикала, являющегося предшественником большинства других АФК [20]. Активация свободнорадикальных процессов вследствие усиленного образования АФК и/или снижения факторов антиоксидантной защиты обуславливает развитие окислительного стресса (ОС). В условиях ОС происходит повреждение мембраносвязанных белков, ингибирование ферментов, стимуляция продукции провоспалительных цитокинов, снижение синтеза оксида азота эндотелием сосудов [21]. Одним из важнейших последствий избыточного образования АФК является неконтролируемая активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). ПОЛ в структуре ЛПНП — сложный многоступенчатый процесс, включающий образование гидроперекисей ненасыщенных жирных кислот и распад их до моноальдегидов. Окисленные ЛПНП, обладая выраженными проатерогенными и провоспалительными свойствами, вовлечены во многие этапы атерогенеза [22].

Другой фермент, участвующий в генерации реакционноспособных соединений — миелопероксидаза (МПО) — содержится в азурофильных гранулах активированных нейтрофилов и в макрофагах. МПО катализирует образование гипогалоидов, в основном, хлорноватистой кислоты ($HOCl$) — мощного прооксиданта, основными мишенями которой в липидах являются ненасыщенные связи в составе свободных жирных кислот, жирнокислотных цепей фосфолипидов, триглицеридов, холестерина и его эфиров. Более того, модифицированные МПО-системой липопротеины высокой плотности (ЛПВП) не обладают способностью выполнять реверсивный транспорт холестерина из кровотока в печень, что усугубляет течение атеросклероза [23]. Подтверждением концепции существования свободно-радикального звена в патогенезе атеросклероза и ИБС являются результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований. Так, отмечено, что у больных с развившимися в течение года повторными коронарными событиями и при нормальном уровне тропонина Т наблюдалась более выраженная эндотелиальная дисфункция, сопровождавшаяся активацией кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и процессов ПОЛ [24].

Ферменты лейкоцитов

Повреждающее действие на эндотелий и кардиомиоциты также могут оказывать ферменты лейкоцитов, секретируемые в экстрацеллюлярное пространство. В гранулах лейкоцитов содержится свыше 20

различных ферментов, из которых эластаза, коллагеназа, желатиназа и фосфолипаза обладают, по-видимому, наибольшим деструктивным потенциалом.

Эластаза является одноцепочечным гликопротеином с катионными свойствами, локализованным в азурофильных гранулах нейтрофилов. Она способна повреждать все три основных компонента соединительной ткани (коллаген, эластин, протеогликан), расщеплять фибрин и фибриноген, компоненты комплемента (C3, C5), кининогены, гемоглобин. Кроме того, эластаза участвует в стимуляции процессов инфильтрации лейкоцитами очагов воспаления. Данная функция обусловлена наличием ее рецепторов на поверхности нейтрофилов и макрофагов. Обнаружено, что под влиянием эластазы повышается экспрессия β -субъединицы (CD18) гликопротеинового комплекса CD11/CD18, опосредующего адгезивные свойства нейтрофилов. Связывание эластазы с рецепторами макрофагов вызывает усиленное образование и секрецию лейкотриена B₄ — мощного хемоаттрактанта и стимулятора трансэндотелиальной миграции нейтрофилов [25].

Коллагеназа и желатиназа относятся к цинк-зависимому семейству матриксных металлопротеиназ (ММП). Эти ферменты способны гидролизовать все компоненты соединительно-тканного матрикса: фибриллярные коллагены, эластин, протеогликаны, коллаген базальных мембран. Активность ММП может регулироваться как на уровне генной транскрипции, так и тканевыми ингибиторами эндопептидаз. Коллагеназа (ММП-8) синтезируется лейкоцитами при их дифференцировке в костном мозге, сохраняется в специфических гранулах в латентной форме и становится активной в очаге воспаления под действием ФНО- α , ИЛ-1 β , что делает атеросклеротические бляшки нестабильными [26].

Желатиназы (ММП-9 и ММП-2) разрушают денатурированный коллаген (желатин), а также расщепляют коллагены I-VI, X типов, фибронектин и фибриллин. ММП-2, помимо воздействия на матриксные белки, в настоящее время также рассматривается как и внутриклеточный фермент, обеспечивающий протеолиз сократительных белков, в том числе, тропонина I и легких цепей миозина, локализованных в тонких миофиламентах кардиомиоцитов. По-видимому, во внутриклеточной среде ММП-2 может быть активирована с помощью пероксинитрита (ONOO⁻) — продукта взаимодействия супероксиданиона и оксида азота [27]. С повышением активности ММП, во многом, зависящих от количества макрофагов в очаге воспаления, связывают дестабилизацию атеросклеротической бляшки и развитие ОКС [28].

Рядом авторов предлагается рассматривать коэффициент отношения уровня ММП-9 к тканевому ингибитору металлопротеиназ-1 (tissue inhibitor of

metalloproteinase-1, TIMP-1) в качестве независимого предиктора обострения ИБС [29].

Другим активно изучаемым ферментом является фосфолипаза A₂ (ФЛ-A₂), секретирующаяся из лизосом лейкоцитов и способствующая гидролизу окисленных фосфолипидов с образованием медиаторов воспаления — лизофосфатидилхолина и окисленных жирных кислот [30]. В настоящее время исследуются как липопротеин-ассоциированная фосфолипаза (ЛП-ФЛ-A₂), так и секреторная ФЛ-A₂. В плазме 80% ЛП-ФЛА₂ связаны с липопротеинами низкой плотности; 20% — с липопротеинами высокой плотности. Обнаружено, что в атеросклеротической бляшке ЛП-ФЛ-A₂ продуцируется макрофагами *de novo* и при ее повреждении попадает в кровоток, тем самым являясь высокоспецифичным маркером дестабилизации последней [31]. В отличие от ЛП-ФЛА₂, секреторная ФЛА₂ является Ca²⁺-зависимым ферментом с молекулярной массой 14 кДа [32]. Результаты ряда крупных эпидемиологических и клинических исследований показали, что высокий уровень фосфолипазы группы A₂ является независимым фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [33]. В то же время, установлено, что ЛП-ФЛА₂ может обладать и антиатерогенным эффектом, снижая предрасположенность к тромбообразованию за счет гидролиза фактора активации тромбоцитов [34].

Феномен no-reflow

Усугубить повреждение миокарда может и обструкция микроциркуляторного русла лейкоцитами на участке ишемии — феномен “no reflow”, который представляет собой недостаточную перфузию миокарда после устранения окклюзии эпикардиальной коронарной артерии. Развитие данного феномена связано с ишемическим и реперфузионным повреждением миокарда, что приводит к накоплению лейкоцитов в капиллярах. Этому способствует их сферическая форма и отсутствие деформируемости. Дополнительное повреждающее действие на микроциркуляторное русло оказывают и АФК, которые после реперфузии могут приводить к возникновению “оглушенного” миокарда и апоптоза [35].

Важное значение имеет гранулоцитарно-тромбоцитарное взаимодействие, приводящее к эмболизации дистальных отделов коронарных сосудов. Лейкоциты играют одну из основных ролей в современной концепции инициации гемостаза. Тромбогенный потенциал лейкоцитов проявляется в их возможности влиять на экспрессию тканевого фактора, который представляет собой трансмембранный гликопротеин, способный инициировать каскад коагуляции вследствие образования высокоаффинного комплекса с VII/VIIa фактором свертывания крови [36]. Данная реакция активирует IX и X факторы свертывания крови с последующим образованием

тромбина, являющимся не только активатором фибриногена, но и медиатором воспаления. Провоспалительное действие тромбина проявляется в стимуляции адгезии нейтрофилов к эндотелию и продукции ими фактора активации тромбоцитов, который, в свою очередь, также усиливает агрегацию, хемотаксис, адгезию и миграцию лейкоцитов [37]. В лейкоцитарно-тромбоцитарном взаимодействии важную роль играет система CD40/CD40L. CD40 — трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый на поверхности как тромбоцитов, так и лейкоцитов, растворимая форма которого может находиться в кровотоке в виде растворимого лиганда (sCD40L). sCD40L, взаимодействуя с рецептором CD40, является одним из ключевых факторов лейкоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия [38]. Циркулирующие в кровотоке лейкоцитарно-тромбоцитарные комплексы, являющиеся индикатором протромботического и воспалительного статуса клеток, выявляются при различных вариантах течения ИБС [39].

Апоптоз лейкоцитов

Изменение активности лейкоцитов в системе гуморально-клеточной кооперации, в том числе, запрограммированная гибель — апоптоз, делает их чувствительным индикатором нарушений гомеостаза. Апоптоз представляет собой процесс, посредством которого внутренние или внешние факторы, активируя генетическую программу клетки, приводят ее к гибели и последующему удалению посредством фагоцитоза. Апоптозу принадлежит важнейшая роль как в физиологических процессах, так и при патологии, так как и подавление, и неадекватное усиление данного механизма гибели клеток ведет к необратимым изменениям на уровне клеток, органов и тканей [40]. В качестве индуктора апоптоза могут выступать АФК, продуцируемые лейкоцитами. Кислородные радикалы способны изменять функцию редокс-чувствительных сигнальных каскадов, в частности, митоген-активируемых протеинкиназ и фосфорилируемых ими транскрипционных факторов NF- κ B и p53, которые связываются с регионами геноми-мишеней и, изменяя их транскрипцию, в конечном счете, влияют на синтез и функцию ряда белков семейства Bcl-2 — ключевых регуляторов запрограммированной гибели клеток. Активация NF- κ B обладает как про-, так и антиапоптотическим эффектом, нарушая баланс белков семейства Bcl-2, что приводит к изменению активности процесса апоптоза мононуклеарных лейкоцитов в условиях окислительного стресса [41]. Биохимические и морфологические изменения в лейкоцитах развиваются по стандартному для апоптоза сценарию, через Fas-опосредованный и митохондриальный механизмы: каскадная активация сериновых протеаз приводит к расщеплению ряда молекул-мишеней, в том числе и ядерных. Далее эндонуклеазы расщепляют ядерную ДНК

на мелкие фрагменты. Следствием этого является конденсация и фрагментация хроматина с последующей отшнуровкой от клетки фрагментов ядра, окруженных цитоплазматической мембраной — так называемых “апоптотических телец” [42]. Изучение запрограммированной гибели отдельных клеточных компонентов сосудистой стенки коронарных артерий на различных морфологических стадиях атеросклероза показало, что апоптоз клеток, в том числе, макрофагов, снижает степень воспалительной инфильтрации и на ранних стадиях может тормозить атерогенез. Показано, что при сформировавшейся атероме апоптотический процесс способствует расширению зоны атероматоза, дестабилизации бляшки и увеличивает риск развития тромбозов [43].

Теломеры лейкоцитов

Изменение соотношения апоптоза и пролиферации клеток определяет скорость старения организма. Одним из качественных маркеров этого процесса является длина теломер лейкоцитов (ТЛ). Теломеры — концевые участки хромосом, состоящие из полинуклеотидных повторов ДНК (у человека — TTAGGG). Число повторов и, следовательно, длина хромосом являются значимой генетической детерминантой и варьируют у различных индивидуумов на протяжении жизни. Известно, что теломеры клеток укорачиваются пропорционально числу клеточных делений вследствие того, что ДНК-полимераза не способна полностью реплицировать 3'-конец молекулы ДНК в процессе митоза. Восстановление теломерных повторов в клетках осуществляет фермент теломеразы (reverse transcriptase; ревертаза) [44]. Длина теломер и активность теломеразы лейкоцитов могут отражать индивидуальные особенности в возникновении ИБС. Установлена достоверная связь между длиной ТЛ и маркерами воспаления (С-реактивный белок, фибриноген), что, по мнению авторов, может иметь значение в появлении кардиальной патологии в более позднем периоде жизни [45]. В настоящее время отсутствует однозначное представление о связи длины ТЛ с изменениями массы миокарда, что требует дальнейшего изучения этого вопроса [46]. Существуют данные, что у пациентов с нестабильным течением ИБС была обнаружена более высокая активность теломеразы нейтрофилов в атеросклеротической бляшке коронарных сосудов. Также повышение активности теломеразы ассоциировалось с резистентностью к апоптозу лейкоцитов [47]. В литературе приводятся данные, что у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, лиц старческого возраста (>85 лет) с уменьшением фракции выброса левого желудочка без предшествующего ИМ отмечались более короткие теломеры в мононуклеарах периферической крови [48]. Ряд авторов в своих исследованиях обнару-

жили одновременное укорочение длины теломер лейкоцитов и стволовых клеток. Полагают, что ускоренное укорочение теломер лейкоцитов в костном мозге может быть как генетически обусловленным, так и приобретенным, что влияет на исходную длину ТЛ всех популяций клеток периферической крови [49].

Литература

- Alekperov EZ, Nadzhafov RN. Modern concepts of inflammation role in atherosclerosis. *Cardiology* 2011; 6: 88-90. (In Russ.) Алекперов Э.З., Наджафов Р.Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. *Кардиология* 2010, 6: 88-90.
- Moreno P. Vulnerable plaque: definition, diagnosis, and treatment. *Cardiol Clin.* 2010 Feb; 28 (1): 1-30.
- Pigarevskiy PV, Mal'tseva SV, Snegova VA. Progressive atherosclerotic lesions in human. Morphologic and immunologic aspects. *Cytokines and inflammation* 2013; 1: 5-12. (In Russ.) Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А. Прогрессирующие атеросклеротические поражения у человека. Морфологические и иммуновоспалительные аспекты. *Цитокины и воспаление* 2013; 1: 5-12.
- Holme I, Aastveit AH, Hammar N, et al. Inflammatory markers, lipoprotein components and risk of major cardiovascular events in 65005 men and women in the Apolipoprotein Mortality RISK study (AMORIS) *Atherosclerosis*. 2010; Nov; 213(1):299-305.
- Shyshkin AN, Loos AS. Pathogenetic and prognostic values of the systemic inflammation level in patients with myocardial infarction. *Vestnik SPbGU* 2012; 2: 26-32. (In Russ.) Шишкин А.Н., Лоос А.С. Патогенетическое и прогностическое значения уровня системного воспаления у больных с инфарктом миокарда. *Вестник СПбГУ* 2012; 2: 26-32.
- Obrębska A, Irzmański R, Grycewicz T, et al. Prognostic value of basic laboratory blood tests in predicting the results of cardiac rehabilitation in post STEMI patients. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2016 Feb; 40 (236): 84-8.
- Osmancik P, Paulu P, Tousek P, et al. High leukocyte count and interleukin-10 predict high on-treatment-platelet-reactivity in patients treated with clopidogrel. *Thromb. Thrombolysis*. 2012 May; 33 (4): 349-54.
- Men M, Zhang L, Li T, et al. Prognostic Value of the Percentage of Neutrophils on Admission in Patients with ST-elevated Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Arch Med Res*. 2015 May; 46 (4): 274-9.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Sep; 32 (9): 2045-51.
- Gordeeva MA, Babaeva AR, Emel'yanova AL, et al. Evaluation of cytokine profile in patients with different forms of acute coronary syndrome and chronic forms of coronary heart disease. *Cytokines and inflammation* 2014; 2: 27-33. (In Russ.) Гордеева М.А., Бабаева А.Р., Емельянова А.Л., и др. Оценка цитокинового профиля у пациентов с различными вариантами острого коронарного синдрома и хроническими формами ишемической болезни сердца. *Цитокины и воспаление* 2014; 2: 27-33.
- Zakirova AN, Zakirova NE. Expression of the proinflammatory cytokines in stable angina. *Kardiosomatika* 2013; 1: 20-2. (In Russ.) Закирова А.Н., Закирова Н.Э. Экспрессия провоспалительных цитокинов при стабильной стенокардии. *Кардиосоматика* 2013; 1: 20-2.
- Barbarash LS, Barbarash OL, Berns SA, et al. Predictors of adverse coronary events in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation, undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiology* 2010; 7: 15-20. (In Russ.) Барбараш Л.С., Барбараш О.Л., Бернс С.А., и др. Предикторы неблагоприятных коронарных событий у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиология* 2010; 7: 15-20.
- Shai I, Pischon T, Hu FB, et al. Soluble intercellular adhesion molecules, soluble vascular cell adhesion molecules, and risk of coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Nov; 14 (11): 2099-106.
- Kozyreva VS, Subbotovskaya AI, Shilova AN, et al. Immunologic aspects of the formation of restenosis after endothelial damage. *Angiology and Vascular Surgery* 2014; 1: 21-6. (In Russ.) Козырева В.С., Субботовская А.И., Шилова А.Н., и др. Иммунологические аспекты формирования рестенозов после повреждения эндотелия. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014; 1: 21-6.
- Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev VV. Endothelial PECAM-1 and its function in vascular physiology and atherogenic pathology. *Exp Mol Pathol*. 2016 Jun; 100 (3): 409-15.
- Xia T, Liu X, Du CJ, et al. Association of Leu125Val polymorphisms in the PECAM-1 gene with the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Feb 15; 8 (2): 2219-25.
- Vinader V, Afarinkia K. A beginner's guide to chemokines. *Future Med Chem*. 2012 May; 4 (7): 845-52.
- Sergienko IV, Nozadze DN, Kaznacheeva EI. Effect of chemokines in the formation of atherosclerotic lesions due to the regulation of white blood cells function. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2012; 3: 37-47. (In Russ.) Сергиенко И.В., Нозадзе Д.Н., Казначеева Е.И. Влияние хемокинов на формирование атеросклеротического поражения за счёт регуляции функции лейкоцитов. *Атеросклероз и дислипидемии* 2012; 3: 37-47.
- Green SR, Han KH, Chen Y. The CC chemokine MCP-1 stimulates surface expression of CX3CR1 and enhances the adhesion of monocytes to fractalkine/CX3CL1 via p38 MAPK. *J. Immunol.* 2006 Jun 15; 176 (12): 7412-20.
- Gordeeva AV, Labas Yu.A., Deryabin AN, et al. Regulatory role of reactive oxygen species: from bacteria to humans. *Uspehi sovremennoy biologii* 2010; 4: 323-5. (In Russ.) Гордеева А.В., Лабас Ю.А., Дерябин А.Н., и др. Регуляторная роль активных форм кислорода: от бактерий до человека. *Успехи современной биологии* 2010; 4: 323-5.
- Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascul Pharmacol*. 2015 Aug; 71: 40-56.
- Chen C, Khismatullin DB. Oxidized low-density lipoprotein contributes to atherogenesis via co-activation of macrophages and mast cells. *PLoS One*. 2015 Mar; 26; 10 (3): e0123088.
- Gach O, Brogneaux C, Franck T, et al. Active and total myeloperoxidase in coronary artery disease and relation to clinical instability. *Acta Cardiol*. 2015 Oct; 70 (5): 522-7.
- Kratnov AE, Khabarova IV, Kratnov AA. Markers of inflammation and intracellular metabolism of neutrophils in patients with acute coronary syndrome and normal value of troponin T. *Immunopatologia, allergologia, infectiologia* 2010; 3: 8-12. (In Russ.) Кратнов А.Е., Хабарова И.В., Кратнов А.А. Маркеры воспаления и внутриклеточный метаболизм нейтрофилов у больных с острым коронарным синдромом и нормальным значением тропонина Т. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2010, 3: 8-12.
- Marino F, Tozzi M, Schembri L, et al. Production of IL-8, VEGF and Elastase by Circulating and Intraplaque Neutrophils in Patients with Carotid Atherosclerosis. *PLoS One*. 2015 Apr 20; 10 (4): e0124565.
- Lenglet S, Mach F, Montecucco F. Role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 659282.
- Chow AK, Cena J, Schulz R. Acute actions and novel targets of matrix metalloproteinases in the heart and vasculature. *Br. J. Pharmacol*. 2007; 152: 189-205.
- Turna AA. Diagnostic value of the activity of matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B) in acute coronary syndrome. *Hypertension* 2010; 6: 582-6. (In Russ.) Турна А.А. Диагностическое значение активности матриксной металлопротеиназы 9 (желатиназы В) при остром коронарном синдроме. *Артериальная гипертензия* 2010; 6: 582-6.
- Cheng M, Hashmi S, Mao X, et al. Relationships of adiponectin and matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio with coronary plaque morphology in patients with acute coronary syndrome *Can J Cardiol*. 2008 May; 24(5): 385-90.
- Rosenson RS, Hurt-Camejo E. Phospholipase A2 enzymes and the risk of atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2012 Dec; 33 (23): 2899-909.
- Vel'kov VV. C-reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2, new facts and new possibilities for the diagnosis and stratification of cardiovascular risk. *Poliklinika* 2010 1: 18-21. (In Russ.) Вельков В.В. С-реактивный белок и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2: новые факты и новые возможности для диагностики и стратификации сердечно-сосудистых рисков. *Поликлиника* 2010, 1: 18-21.
- Kaminnyi AI, Pavlunina TS, Shuvalova Yu., et al. Role of secretory phospholipase A2 in the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2012, 4: 63-8. (In Russ.) Каминный А.И., Павлунина Т.О., Шувалова Ю.А., и др. Роль секреторной фосфолипазы А2 в развитии атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии* 2012, 4: 63-8.
- Shi Y, Zhang P, Zhang L, et al. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in leukocyte activation and inflammatory responses. *Atherosclerosis*. 2007 Mar; 191 (1): 54-62.
- Nozadze DN, Semenova AE, Kaminnaya V.I., et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, a new position in the risk stratification system? *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2011, 1: 41-7. (In Russ.) Нозадзе Д.Н., Семенова А.Е., Каминная В.И., и др. Липопротеин ассоциированная фосфолипаза А2 новая позиция в системе стратификации риска? *Атеросклероз и дислипидемии* 2011, 1: 41-7.

35. Abbate A, Kontos MC, Biondi-Zoccai GG. No-reflow: the next challenge in treatment of ST-elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008 Aug; 29 (15): 1795-7.
36. Maugeri N, Manfredi AA. Tissue Factor Expressed by Neutrophils: Another Piece in the Vascular Inflammation Puzzle *Semin Thromb Hemost*. 2015 Oct; 41 (7): 728-36.
37. Kaplan ZS, Zarpellon A, Alwis I, et al. Thrombin-dependent intravascular leukocyte trafficking regulated by fibrin and the platelet receptors GPIb and PAR4 *Nat Commun*. 2015 Jul 23; 6: 7835.
38. Gerdes N, Seijkens T, Lievens D, et al. Platelet CD40 Exacerbates Atherosclerosis by Transcellular Activation of Endothelial Cells and Leukocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Mar; 36 (3): 482-90.
39. Roitman EV, Witkovski JA, Kuznik BI, et al. The system of hemostasis, platelet-leukocyte relationships, acute phase proteins and inflammatory cytokines in patients with various forms of coronary heart disease. *Tromboz, gemostaz i reologiya* 2009, 1: 49-63. (In Russ.) Ройтман Е. В., Витковский Ю. А., Кузник Б. И., и др. Система гемостаза, лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения, белки острой фазы воспаления и цитокины у больных с различными формами ишемической болезни сердца. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2009, 1: 49-63.
40. Ryazantsev NV, Novitsky VV, Chasovskikh NY, et al. Redox-dependent regulation of apoptosis: Adaptive role of reactive oxygen species under oxidative stress. *Russian Physiology Journal* 2008, 6: 710-8. (In Russ.) Рязанцева Н. В., Новицкий В. В., Часовских Н. Ю., и др. Редокс-зависимая регуляция апоптоза: адаптивная роль активных форм кислорода при окислительном стрессе. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова* 2008, 6: 710-8.
41. Vladimirskaia TE, Shved IA, Krivorot SG. Apoptosis of the cell walls of the coronary arteries as a factor in the development and progression of coronary stenosis. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* 2013, 9: 22-6. (In Russ.) Владимирская Т.Э., Швед И.А., Криворот С.Г. Апоптоз клеток стенки коронарных артерий как фактор развития и прогрессирования коронаросклероза. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2013, 9: 22-6.
42. Ryabukina NV. Current concepts of apoptosis. Features of the apoptosis of leukocytes. *Estestvennyi nauki* 2008, 4: 89-97. (In Russ.) Рябыкина Н. В. Современные представления об апоптозе. Особенности апоптоза лейкоцитов. *Естественные науки* 2008, 4: 89-97.
43. Gautier EL, Huby T, Witztum JL, et al. Macrophage apoptosis exerts divergent effects on atherogenesis as a function of lesion stage. *Circulation*. 2009 Apr 7; 119 (13): 1795-804.
44. Maksimov VN, Voropaeva EN, Bobak M, et al. Genetics of longevity: Leukocyte telomere length as a marker of aging and a risk factor for age-related diseases in humans. *Atherosclerosis* 2014, 4: 5-9. (In Russ.) Максимов В. Н., Воропаева Е. Н., Бобак М., и др. Генетика долголетия: длина теломер лейкоцитов как маркер старения и фактор риска развития возраст-зависимых заболеваний у человека. *Атеросклероз* 2014, 4: 5-9.
45. Masi S, Nightingale CM, Day IN, et al. Inflammation and not cardiovascular risk factors is associated with short leukocyte telomere length in 13- to 16-year-old adolescents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Aug; 32 (8): 2029-34.
46. Vasan RS, Demissie S, Kimura M, et al. Association of Leukocyte Telomere Length With Echocardiographic Left Ventricular. *Circulation*. 2009; 120: 1195-202.
47. Gazzaniga FS, Blackburn EH. An antiapoptotic role for telomerase RNA in human immune cells independent of telomere integrity or telomerase enzymatic activity. *Blood*. 2014 Dec 11; 124 (25): 3675-84.
48. Collerton J, Martin-Ruiz C, Kenny A, et al. Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: the Newcastle 85+ study. *Eur Heart J*. 2007 Jan; 28 (2): 172-6.
49. Spyridopoulos I, Hoffmann J, Aicher A, et al. Accelerated telomere shortening in leukocyte subpopulations of patients with coronary heart disease: role of cytomegalovirus seropositivity. *Circulation*. 2009 Oct 6; 120 (14): 1364-72.

Уважаемые коллеги!

Рады сообщить вам, что 3-й международный Форум АнтиКоагулянтной+антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2018) состоится 22-24 марта 2018 года в Москве, в гостинице "Золотое кольцо".

Участие в форуме **бесплатное**. Регистрация на сайте: www.anticoagulants.ru

Прием тезисов для выступления с докладом заканчивается **15 декабря 2017 года**.

Организаторами форума выступают Международное Общество по тромбозам и гемостазу (ISTH), Российское кардиологическое общество, Национальная Ассоциация по тромбозу и гемостазу, Российское общество холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), Российское общество акушеров-гинекологов.

Организаторы ФАКТplus2018 ставят своей целью создать эффективную дискуссионную площадку для обмена мнениями между российскими и зарубежными специалистами различного профиля, активно использующих антикоагулянтную и/или антиагрегантную терапию.

К участию в форуме ФАКТplus2018 приглашаются кардиологи, неврологи, сосудистые хирурги, терапевты, гематологи, гемостазиологи, онкологи, акушеры-гинекологи, травматологи, хирурги, педиатры и клинические фармакологи.

Ожидаемое количество участников — 600 человек, из них: 50 специалисты из других стран мира (Италия, Австрия, Польша, Германия, Великобритания, Франция и др.), более 200 специалистов из регионов России, стран СНГ и ближнего зарубежья, остальные специалисты из Москвы и Московской области.

Мероприятие планирует проходить аккредитацию в координационном совете НМО после формирования программы. В прошлом году конференция получила 18 кредитных баллов.

Мы приглашаем Вас принять участие в работе мероприятия ФАКТplus2018!

ЗНАЧЕНИЕ КОПЕПТИНА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Кремнева Л. В.

В литературном обзоре представлены результаты исследований, посвященных значению нового лабораторного маркера копептина в диагностике инфаркта миокарда (ИМ) и оценке последующего прогноза. Копептин (суррогатный маркер вазопрессина) отражает выраженность эндогенного нейро-гормонального стресса, значимо повышается в крови уже в первый час ИМ и снижается к десятому часу от начала заболевания. Отрицательные значения копептина и тропонина Т позволяют с высокой степенью достоверности исключить ИМ. Степень повышения копептина коррелирует с величиной очага некроза сердечной мышцы и последующим прогнозом заболевания: риском развития сердечной смерти и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 93–97
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-93-97>

Ключевые слова: инфаркт миокарда; диагностика; прогноз; копептин.

ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия.

Кремнева Л. В. — д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС.

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

ИМ — инфаркт миокарда, КК-МВ — МВ-фракция креатинкиназы, ОКС — острые коронарные синдромы, СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, hs-сТn — высокочувствительные методы определения тропонина, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 16.01.2017
 Рецензия получена 05.02.2017
 Принята к публикации 07.02.2017

SIGNIFICANCE OF COPEPTIN IN DIAGNOSTICS OF MYOCARDIAL INFARCTION

Kremneva L. V.

In the review, studies results are presented on the significance of laboratory marker copeptin in diagnostics of myocardial infarction (MI) and further prognosis evaluation. Copeptin (surrogate marker of vasopressin) represents the severity of endogenous neurohormonal stress and significantly increases in blood during the first hour of MI course, declining at tenth hour from onset. Negative values of copeptin and troponin T make it with high grade of credibility to rule out MI. Grade of copeptin increase correlates with the size of myocardium necrosis focus and further prognosis of the disease: sudden death risk and progression of chronic heart failure.

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 93–97
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-93-97>

Key words: myocardial infarction, diagnostics, copeptin.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

Острые коронарные синдромы (ОКС) остаются одной из ведущих причин госпитализации и смертности больных. По данным ряда авторов [1–3], в первый час инфаркта миокарда (ИМ) умирают около 30% пациентов, в течение первых 4 часов — около 40%, и еще 10% на протяжении первого года после перенесенного заболевания. Поэтому ранняя диагностика, своевременное и адекватное лечение больных с ОКС чрезвычайно важны.

В дифференциальной диагностике различных форм ОКС большое значение принадлежит кардиоспецифическим маркерам некроза: тропонинам (Тn) Т и I, МВ-фракции креатинкиназы (КК-МВ). Согласно ныне действующим рекомендациям по диагностике ИМ, среди всех маркеров некроза кардиомиоцитов предпочтение следует отдавать Тn как наиболее специфичным [4]. С внедрением в клиническую практику Тn, определяемых высокочувствительными методами (hs-сТn), экспертами Европейского общества кардиологов предложены сначала трехчасовой, а затем одночасовой

алгоритмы диагностики ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ [5, 6].

Тем не менее, диагностика ИМ в ранние сроки в реальной клинической практике может быть сложна в связи с тем, что ангинозный синдром нередко имеет атипичный характер, показатели кардиоспецифических маркеров некроза не превышают верхние значения нормы, а данные электрокардиограммы (ЭКГ) в первые часы заболевания не всегда диагностически значимы, либо оценка показателей ЭКГ затруднена из-за изменений, имевшихся исходно (аневризма левого желудочка, блокады ножек пучка Гиса и др.). Поэтому возникла настоятельная необходимость в разработке дополнительных биохимических маркеров, которые позволяли бы диагностировать ИМ уже в первый час от начала симптомов.

Среди таких маркеров сегодня широко обсуждается копептин. Копептин — это гликопротеид, состоящий из 39 аминокислот, являющийся карбокситерминальной частью вазопрессина [7]. Вазопрессин — гормон, продуцируемый в ответ на стресс с целью

адаптации и восстановления гомеостатического баланса. Вазопрессин регулирует в организме баланс жидкости и внутрисосудистое давление.

Прямое определение содержания вазопрессина сегодня затруднительно, т.к. гормон в крови нестабилен, имеет короткий период полувыведения и 90% циркулирующего гормона связано с тромбоцитами [8]. Поэтому точная, воспроизводимая и надежная методика оценки содержания вазопрессина в крови на сегодня отсутствует. В клинике используют суррогатный маркер вазопрессина — копептин.

Функции копептина в организме остаются недостаточно изученными. Копептин секретируется в эквивалентном вазопрессину количестве. В отличие от вазопрессина уровень копептина остается стабильным в крови несколько суток и поэтому более доступен для определения [9]. Однако будучи маркером нейрогормонального стресса, копептин не является специфичным для патологии сердечно-сосудистой системы.

Повышение копептина в крови зарегистрировано у больных с инфекционными заболеваниями дыхательных путей [10], при сепсисе [11], при инсульте [12], при остром панкреатите [13]. Обнаружена взаимосвязь между уровнем копептина в крови и тяжестью указанных заболеваний.

Несмотря на то, что копептин не является кардиоспецифическим тестом, предложено использовать данный маркер для диагностики ИМ, т.к. его уровень значимо повышается в крови уже в ранние сроки заболевания [14].

В недавно проведенных исследованиях показано, что копептин существенно повышается в крови уже в первый час ИМ и затем снижается на протяжении нескольких часов. Так, в исследовании Gu YL, et al. (2011) [15] у 145 больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ определяли в динамике уровни в крови копептина, КК-МВ и Tn T. Обнаружено, что пик содержания копептина регистрировался немедленно после развития симптомов ИМ и составлял 249 пмоль/л. Пиковые значения КК-МВ и Tn T регистрировались гораздо позже и составляли 275 ед./л и 5,75 мкг/л, соответственно. Уровень копептина снижался к 10 часу от начала ИМ, а уровни КК-МВ и Tn T — гораздо позже. Степень повышения копептина была существенно выше у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ, чем у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ. В исследовании [16] обнаружена взаимосвязь между содержанием копептина в крови и размером ИМ (площадь поражения миокарда определяли с помощью магнитно-резонансной томографии).

Механизм повышения копептина в крови при ИМ, по мнению Gu YL, et al. (2011) [15], обусловлен снижением сердечного выброса, изменениями гемодинамики и/или АД. Самостоятельное значение

копептина в диагностике ИМ невелико. По данным Reichlin T, et al. (2009) [14], положительная прогностическая ценность маркера в диагностике ИМ колебалась от 34,9% до 57,9% и зависела от значения копептина, принятого за норму (9, 14, 20 или 24 пмоль/л). Поэтому в качестве самостоятельного теста для диагностики ИМ копептин не используется.

Однако этими же исследователями (Reichlin T, et al., 2009) [14] высказано предположение о возможности совместного применения копептина и Tn для диагностики ИМ. Было обследовано 492 больных с ОКС. У всех пациентов при поступлении в стационар, через 3 и 6-9 часов были отобраны пробы крови для определения копептина и Tn T. Выявлено, что уровни копептина при поступлении в стационар были существенно выше у больных ИМ, чем у пациентов с нестабильной стенокардией, а также с кардиалгиями. Наиболее высокие значения копептина зарегистрированы в первые 4 часа от начала заболевания, в то время как Tn T в это время был отрицательным. При использовании двух маркеров с диагностическими уровнями для копептина — 14 пмоль/л и менее и для Tn T — 0,01 мкг/л и менее их отрицательная прогностическая ценность в диагностике ИМ составила 99,7%, а чувствительность — 98,8%.

Аналогичные данные получены в крупном исследовании Keller T, et al. (2010) [17], включавшем 1386 пациентов, госпитализированных в клинику с подозрением на ОКС. Выявлено, что при использовании двух маркеров для диагностики ИМ (с диагностическими значениями для Tn I — на уровне 99-го перцентиля, для копептина — 9,8 пмоль/л) их отрицательная прогностическая ценность составила 99%. Авторы отмечают разнонаправленную динамику содержания в крови Tn I и копептина у больных ИМ: максимальные значения копептина в первый час с последующим снижением и нарастание уровня Tn I в первые 6 часов от начала симптомов. Keller T, et al. (2010) [17] обращают внимание на тот факт, что ценность тестирования копептина зависит от времени, прошедшего от начала ИМ до момента отбора проб крови для измерения уровня маркера. Если пробы крови отобраны поздно от начала ИМ, то определение копептина вряд ли принесет какую-то дополнительную информацию, т.к. у большинства пациентов Tn I будет уже повышен.

Оценке эффективности совместного использования двух маркеров — Tn и копептина в диагностике ИМ были посвящены исследования Afzali D, et al. (2013) [18], Folli Ch, et al. (2013) [19], Sayed ZH, et al. (2014) [20].

Afzali D, et al. (2013) [18] обследовали 230 больных, госпитализированных в клинику с подозрением на ОКС. Tn I и копептин были определены при поступлении пациентов в стационар и дополнительно через 3-6 часов. ИМ диагностирован у 107 больных

(ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ у 24, без подъема сегмента ST на ЭКГ — у 83). Выявлено, что уровень копептина был значимо выше у больных ИМ в сравнении с пациентами, не имевшими ИМ (медиана 20,8 против 12,2 пмоль/л, $P < 0,0001$). Уровни Tn I менее 0,04 нг/мл и копептина менее 14 пмоль/л обладали высокой отрицательной предиктивной значимостью (97,3%) в отношении диагноза ИМ.

Folli Ch, et al. (2013) [19] при обследовании 472 больных диагностировали ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ у 5,9%, ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ — у 9,1%, нестабильную стенокардию — у 9,1%, жизнеугрожающие состояния, не связанные с ОКС (диссекция аорты, тромбоэмболия легочной артерии, отек легких, сепсис), — у 2,8% пациентов. 76,2% лиц имели другие причины болей в грудной клетке. Авторы данного исследования, так же, как и Afzali D, et al. (2013) [18], отмечают, что уровень копептина был выше у больных ИМ в сравнении с пациентами, имевшими другие причины болей в грудной клетке. Комбинация копептина и TnT обладала высоким отрицательным предиктивным значением (86,6%) в отношении диагноза ИМ.

В небольшое исследование Sayed ZH, et al. (2014) [20] включено 22 больных с ИМ, 33 с нестабильной стенокардией и 23 практически здоровых пациента. Выявлено, что уровень копептина был значимо выше у больных с ИМ и с нестабильной стенокардией в сравнении со здоровыми лицами. В группе больных с ИМ выявлена тесная взаимосвязь между уровнями копептина и Tn T ($r=0,72$, $P < 0,001$). Установлено также, что совместное определение копептина и Tn T обладает высокой отрицательной предиктивной значимостью в отношении ИМ.

Аналогичные данные получены в крупном многоцентровом исследовании COPED-MIRRO (2014) [21]. В исследование включали больных, поступающих в приемные отделения стационаров с подозрением на ОКС в первые 12 часов от начала симптомов заболевания с исходно “не измененной ЭКГ” и отрицательными значениями Tn. Повторно Tn был определен через 6 часов. Исследования проведены у 1018 больных, из них ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ имели 107 пациентов. Отрицательное предиктивное значение копептина в диагностике ИМ составило 94,2% и было более высоким у больных старше 70 лет (95,1% и 92,6%, $P < 0,05$), а также при сроке заболевания менее 6 часов (97,8% и 93,9%, $P < 0,01$).

В целом, авторы проведенных исследований делают вывод о том, что отрицательное предиктивное значение обоих маркеров позволяет надежно исключить ИМ.

Несмотря на полученные результаты, свидетельствующие о высоком отрицательном предиктивном значении копептина и Tn в отношении диагноза ИМ,

Hillinger P, et al. (2015) [22] высказано предположение о том, что двукратное измерение копептина и hs-cTn (исходно и повторно через час) позволит еще более повысить надежность исключения ИМ. Авторами обследовано 1439 больных, госпитализированных в стационар по поводу острых болей в грудной клетке. У всех пациентов при поступлении и повторно через час измерены уровни копептина и hs-cTn T. ИМ диагностирован у 18,6% пациентов от числа обследованных. Отрицательное предиктивное значение копептина и hs-cTn T, измеренных исходно, в отношении ИМ составило 98,6%. Повторное измерение копептина через час после госпитализации больных не повысило отрицательное предиктивное значение маркера ($P=0,751$).

К настоящему времени имеется только одно рандомизированное многоцентровое исследование, посвященное разработке новой тактики ведения больных с ОКС на основании измерения уровня копептина при поступлении больного в стационар. Результаты этого исследования опубликованы в 2014г [23]. Авторами обследовано 902 больных, госпитализированных в стационар с подозрением на ОКС. Пациенты рандомизированы на 2 группы: группу стандартной тактики ведения и экспериментальную группу. При поступлении больным обеих групп определен уровень Tn, пациентам экспериментальной группы — дополнительно копептин. Если оба маркера были отрицательными, то, с учетом клинической картины заболевания, пациенты могли быть выписаны на амбулаторное лечение. В группе стандартной тактики ведения дополнительно определяли Tn и копептин через 3-6 часов. Всех пациентов наблюдали на протяжении 30 дней, регистрировали случаи внезапной сердечной смерти, ИМ, повторных госпитализаций в связи с ОКС, первичных чрескожных коронарных вмешательств, коронарного шунтирования, жизнеугрожающих аритмий и общую смертность. Авторы выявили, что суммарная частота указанных событий не различалась между анализируемыми группами больных (5,17% в стандартной и 5,19% в экспериментальной). Однако срок пребывания пациентов в стационаре был значимо короче в экспериментальной группе в сравнении с группой стандартного ведения (медиана — 4 против 7 часов, соответственно, $P < 0,001$). Авторы исследования приходят к выводу о том, что одновременная оценка Tn и копептина позволяет диагностировать или исключить ИМ в более ранние сроки (в первый час заболевания) и, в случае отрицательных результатов обоих маркеров, существенно сократить срок пребывания больного в стационаре, а также избежать ненужного антитромботического и антитромбоцитарного лечения. Mockel M, et al. (2014) [23] отмечают безопасность и эффективность новой стратегии ведения больных с ОКС.

Как показали проведенные исследования, копепптин может быть использован не только для диагностики ИМ, но и для оценки прогноза заболевания.

В крупном исследовании LAMP сравнили прогностическое значение копепптина и маркера сердечной недостаточности (СН) N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных, перенесших ИМ [24]. В исследование включено 980 больных с ИМ (из них 79,6% имели ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ) и 700 практически здоровых лиц. Уровни маркеров измеряли на 3-5 сутки от начала ИМ. Медиана наблюдения больных составляла 342 дня (не менее 60 дней для выживших). Первичная конечная точка включала смерть от любой причины и госпитализации в связи с СН, вторичная — общую смертность, повторные ИМ и госпитализации в связи с СН.

Выявлено, что уровень копепптина был выше у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ, имевших хроническую СН в анамнезе, а также при наличии сахарного диабета. Выявлена корреляция уровня копепптина с функциональным классом СН по Killip, скоростью клубочковой фильтрации и содержанием NT-proBNP. При многофакторном регрессионном анализе обнаружено, что копепптин и NT-proBNP являются независимыми предикторами достижения первичной конечной точки на протяжении последующих 60 дней наблюдения. Как показано при ROC-анализе, прогностическая значимость маркеров была сходной (0,75 для копепптина и 0,76 для NT-proBNP). Комбинация копепптина и NT-proBNP повышала прогностическое значение маркеров до 0,84. При включении в анализ значений NT-proBNP более медианы (более 90 пмоль/л) было правильно определено 68 конечных точек, а значений копепптина более медианы (более 7 пмоль/л) — 69 конечных точек, имевших место на протяжении 60 дней после перенесенного ИМ. При использовании двух маркеров только 8 событий не были определены верно.

В зависимости от уровня анализируемых маркеров все больные разделены на 3 группы, каждая из которых имела различный риск развития смерти от любой причины и СН. Показано, что если уровни обоих тестов были ниже медианы (менее 90 пмоль/л для NT-proBNP и менее 7 пмоль/л для копепптина), то риск развития осложнений был низким; если уровень только одного из показателей был выше медианы, то риск развития осложнений был промежуточным; а если уровни обоих маркеров был выше медианы, то пациенты имели высокий риск анализируемых событий.

В целом, в исследовании LAMP показано, что копепптин является независимым от традиционных факторов риска предиктором общей смертности и прогрессирования СН. Точность прогноза повышается при использовании совместно с копепптином

маркера СН NT-proBNP. В зависимости от уровней обоих тестов можно провести стратификацию больных ИМ в группы низкого, промежуточного и высокого риска развития смертности от любой причины и прогрессирования СН. Однако ни один из маркеров не предсказывает развитие повторного ИМ.

Этой же группой авторов было выполнено исследование LAMP II [25], в которое включено 754 больных ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ. Отбор проб крови для определения копепптина проводили в первые 24 часа от начала ИМ. На протяжении последующих 6 месяцев регистрировали случаи смерти от всех причин. При статистическом анализе выявлено, что копепптин является независимым предиктором общей смертности на протяжении 6 месяцев после перенесенного ИМ.

Прогностическое значение копепптина у больных, перенесших ИМ, было проанализировано также в исследованиях Potocki M, et al. (2012) [26] и Afzali D, et al. (2013) [18].

В многоцентровое проспективное исследование Potocki M, et al. (2012) [26] включено 433 больных ИМ. Измерение уровней маркеров в крови проводили в период поступления больных в клинику. Длительность наблюдения составляла 1 год. Регистрировали случаи смерти от всех причин. Установлено, что копепптин и Tn T являются независимыми предикторами смертности от всех причин. Использование двух маркеров — копепптина и Tn T, измеренного высокочувствительным методом, значительно повышает точность прогноза.

В исследовании Afzali D, et al. (2013) [18] обнаружено, что уровень копепптина ассоциирован со случаями смерти от всех причин, имевшими место на протяжении 180 дней после перенесенного ИМ. При унивариантном регрессионном анализе Кокса копепптин явился независимым предиктором общей смертности пациентов. При этом, предиктивное значение копепптина в сравнении с Tn T в отношении 180-дневной смертности было значимо выше ($P=0,01$).

Данные о высоком прогностическом значении копепптина в отношении риска развития сердечной смерти и прогрессирования СН после перенесенного ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ получены также в крупном исследовании O'Malley RG, et al. (2014) [27], включавшем 4432 пациента.

Представленные результаты получили подтверждение в недавно опубликованном исследовании Searle J, et al. (2015) [28]. При обследовании 537 больных, госпитализированных в стационар по поводу острых болей в грудной клетке, обнаружено, что увеличение копепптина более 10 пмоль/л ассоциировано с повышением риска смерти на протяжении последующих 3 месяцев более чем в 5 раз ($P=0,003$).

Проводится еще одно крупное исследование COPAS (Morawiec B, et al., 2016) [29], в котором будет

оценено прогностическое значение копептина у больных с ОКС в отношении риска развития сердечно-сосудистой смерти (первичная конечная точка), а также повторных событий: нефатального ИМ, нестабильной стенокардии, инсульта, повторных реваскуляризаций миокарда.

Таким образом, копептин как суррогатный маркер вазопрессина отражает выраженность эндогенного нейрогормонального стресса. Копептин повышается в крови сразу после ангинозных болей в грудной клетке и снижается к 10 часу от начала ИМ. Уровень копептина в крови коррелирует с величиной очага некроза сердечной мышцы. Самостоятельное значение копептина для диагностики ИМ невелико, т.к. повышение маркера не является специфичным только для патологии сердечно-сосудистой системы. Для исключения ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ в ранние сроки экспертами Европейского общества кардиологов рекомендована стратегия использова-

ния одновременно двух маркеров — hs-cTn и копептина [30]. Отрицательные значения копептина и Tn у больных с острыми болями в грудной клетке позволяют надежно исключить ИМ уже в ранние сроки. Установлено высокое прогностическое значение копептина у больных ИМ в отношении риска развития сердечной смерти, общей смертности и прогрессирования СН.

К недостаткам проведенных исследований авторы относят тот факт, что остается недостаточно ясным тот оптимальный период времени, на протяжении которого следует проводить измерение копептина у больных с ОКС. Кроме того, проведенные к настоящему времени исследования пока не предоставили какой-либо дополнительной информации о возможности использования копептина для оптимизации лечения больных ИМ с целью улучшения прогноза. Будущие исследования, вероятно, позволят ответить на эти вопросы.

Литература

- Campbell R. Myocardial infarction: International guidelines. M.: 1997; 87 p. (In Russ.) Кэмпбелл Р. Международное руководство по инфаркту миокарда. М.: 1997; 87 с.
- Chambless L, Keil U, Dobson A, et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from WHO MONICA 1985-1990. *Circulation* 1997; 96: 3849-59.
- Kesov PG, Shalaev SV. Risk factors, clinical manifestations, and especially the treatment of acute coronary syndrome from the standpoint of the gender perspective. *Medical science and education of Ural* 2015; 16 (2): 164-8. (In Russ.) Кесов П. Г., Шалаев С. В. Факторы риска, клинические проявления и особенности терапии острого коронарного синдрома с позиции гендерных аспектов. *Медицинская наука и образование Урала* 2015; 16 (2): 164-8.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2012; 126 (16): 2020-35.
- Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to Use High — Sensitivity Cardiac Troponins in Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012; 33 (18): 2252-7.
- Jobs A, Thiele H. ESC guidelines 2015: Non- ST- elevation acute coronary Syndrome. *Herz* 2015; 40 (8): 1027-33.
- Khan SQ. C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction. *LAMP Study. Circulation* 2007; 115: 2103-10.
- Preibisz JJ, Sealey JE, Laragh JH, et al. Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure. *Hypertension* 1983; 5: 1129-38.
- Kokorin VA, Luysan VA, Shaiduyk OY. Increased activity neurohumoral systems of myocardial infarction patients: prognostic importance. *Scientific records sevics of Medicine. Pharmacy* 2011; 10 (105): 37-43. (In Russ.) Кокорин В. А., Люсов В. А., Шайдюк О. Ю. Прогностическая значимость повышения активности нейрогуморальных систем у больных инфарктом миокарда. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2011; 10 (105): 37-43.
- Muller B, Morgenthaler N, Stolz D, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarkers, in lower respiratory tract infections. *Eur J of Clinical Invest* 2007; 37 (2): 145-52.
- Morgenthaler N, Muller B, Struck J, et al. Copeptin a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007; 28 (2): 219-26.
- Katan M, Fluri F, Morgenthaler N, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann of Neurology* 2009; 66 (6): 799-808.
- Sang G, Du J-M, Chen YY, et al. Plasma copeptin levels are associated with prognosis of severe acute pancreatitis. *Peptides* 2014; 51: 4-8.
- Reichlin T, Hochholzer W, Stegelz C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1): 60-8.
- Gu YL, Voors AA, Zijlstra F, et al. Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2011; 100 (12): 1069-76.
- Ananth V, Veig JR, Trambo N, et al. Does plasma copeptin level at admission predict final infarct size in ST — elevation myocardial infarction. *International J of Cardiology* 2016; 219: 326-30.
- Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (19): 2096-106.
- Afzali D, Erren M, Pavenstadt H-J, et al. Impact of copeptin on diagnosis, risk stratification, and intermediate-term prognosis of acute coronary syndromes. *Clin Research in Cardiology* 2013; 102: 755-63.
- Folli Ch, Consonni D, Spessot M, et al. Diagnostic role of copeptin in patients presenting with chest pain in the emergency room. *Eur J of Internal Medicine* 2013; 24 (2): 189-93.
- El Sayed ZH, Mahmoud HA, El Shall LY, et al. Impact of copeptin on diagnosis of acute coronary syndrome. *Egyptian J of Medical Human Genetics* 2014; 15 (3): 241-7.
- Liorens P, Sanchez M, Herrero P, et al. The utility of copeptin in the emergency department for non — ST — elevation myocardial infarction rapid rule out: COPEP-MIRRO study. *Eur J Emerg Med* 2014; 21 (3): 220-9.
- Hillinger P, Twerenbold R, Jaeger C, et al. Optimizing early rule-out strategies for acute myocardial infarction: utility of 1-hour copeptin. *Clinical Chemistry* 2015; 61 (12): 1466-74.
- Mockel M, Searle J, Hamm Ch, et al. Earle discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2014; 36 (6): 369-76.
- Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, et al. C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction. *Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study. Circulation* 2007; 115: 2103-10.
- Narayan H, Dhillon OS, Quinn PA, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a prognostic marker after acute non- ST — elevation myocardial infarction: leicester acute myocardial infarction peptide II (LAMP II) study. *Clinical Science* 2011; 121 (2): 79-89.
- Potocki M, Reichlin T, Thalmann S, et al. Diagnostic and prognostic impact of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T in patients with pre-existing coronary artery disease and suspected acute myocardial infarction. *Heart* 2012; 98 (7): 558-65.
- O'Malley RG, Bonaca MP, Scirica BM, et al. Prognostic performance of multiple biomarkers in patients with non — ST — segment elevation acute coronary syndrome: analysis from the MERLIN — TIMI 36 trial. *J of the American College of Cardiology* 2014; 63 (16): 1644-53.
- Searle J, Slagman A, Stockburger M, et al. Use of copeptin in emergency patients with cardiac chief complaints. *Eur Heart J* 2015; 4 (5) 393-402.
- Morawiec B, Kawecki D, Lam Ho, et al. COPEptin for diagnosis and prediction in acute coronary syndrome study: desing and objectives. *Postery Kardiol Interwencyjnej* 2016; 12 (4): 360-3.
- Vargas KG, Kassem M, Mueller Ch, et al. Copeptin for the early rule-out of non — ST — elevation myocardial infarction. *International J of Cardiology* 2016; 223: 797-804.

ОГАНОВ РАФАЭЛЬ ГЕГАМОВИЧ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

9 декабря 2017г исполнилось 80 лет известному российскому кардиологу, ученому, клиницисту, заслуженному деятелю науки РФ, лауреату Государственной премии РСФСР, лауреату премии Правительства РФ, Почетному Президенту Российского кардиологического общества, главному редактору нашего журнала, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН Оганову Рафаэлю Гегамовичу.

Р.Г. Оганов родился в рабочей семье в г. Москве. Он прошел большой жизненный и творческий путь от клинического ординатора до академика РАМН, ученого, врача и педагога, широко известного в России и за рубежом.

В 1966г, окончив с отличием лечебный факультет 2 Московского медицинского института, обучался в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии, возглавляемой академиком П.Е. Лукомским. Впоследствии, будучи ассистентом кафедры, приобрел хороший клинический и педагогический опыт. Во время работы на кафедре научные интересы Рафаэля Гегамовича касались изучения симпатоадреналовой системы и нарушений углеводного обмена при инфаркте миокарда и других формах ишемической болезни сердца. Полученные результаты послужили основой его кандидатской и докторской диссертаций.

С 1976г под руководством академика Е.И. Чазова работал во ВКНЦ АМН СССР, сначала в должности Ученого секретаря, а с 1982г — директора Института профилактической кардиологии. В период 1988-2011гг он принял участие в создании, и затем возглавил Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины (ГНИЦПМ). Благодаря усилиям Рафаэля Гегамовича в Советском Союзе был создан научно-исследовательский центр, основной задачей которого стали изучение и анализ эпидемиологической ситуации в стране, и на этой основе, разработка и внедрение профилактических программ для снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний.

В 1997г был избран членом-корреспондентом, а в 2000г — действительным членом РАМН, в настоящее время — действительный член РАН, состоял в членах президиума ВАК Минобрнауки России в 2012-2017гг.

Круг научных интересов академика Р.Г. Оганова очень широк и разнообразен. Выполненные под его руководством научные исследования позволили в СССР, и потом в РФ, получить данные о распространенности основных сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска. Впервые были разработаны программы, позволяющие прогнозировать риск



смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 5-10 лет вперед и оценивать эффективность профилактических мероприятий. Успешно выполнялись исследования, в которых изучалась распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди детей, школьников и студентов, что позволило разработать и в процессе длительного наблюдения апробировать профилактические программы по формированию здорового образа жизни в детском и подростковом возрастах.

На основе эпидемиологических исследований, выполненных под руководством академика Р.Г. Оганова, в России были созданы и претворены в жизнь крупные кооперативные программы не только по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, но и по интегрированной профилактике неинфекционных заболеваний, основанной на общности факторов риска, такие как MONICA (координатор, 1983-2001), межправительственная Россия-США кооперативная программа по “Эпидемиологии и профилактике сердечно-сосудистых и легочных заболеваний” (координатор, 1988-1998), программа СИНДИ (координатор, 1991-2006), получившие широкую известность в стране и признание за рубежом. Результаты этих работ и в настоящее время активно используются в научных исследованиях, а также в практическом здравоохранении при организации профилактических программ на национальном и региональном уровнях.

Обладея высоким научным профессионализмом, мастерством, глубоким чувством долга и ответственности Рафаэль Гегамович Оганов по праву пользуется влиянием и уважением в научном и медицинском мире, достойно представляет отечественную медицинскую науку на международном уровне. Признанием международного авторитета Р.Г. Оганова, крупномасштабных, эпидемиологических работ ГНИЦПМ служит включение его в состав Координационного комитета по созданию новой Европейской

модели оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, SCORE, которая в настоящее время получила дальнейшее развитие, и широко внедрена в России и странах Европы. Академик Р.Г. Оганов — член Европейского общества кардиологов с 1991г, член Американского колледжа кардиологов с 2010г.

Академиком Р.Г. Огановым создана и плодотворно функционирует научная школа эпидемиологии неинфекционных заболеваний и профилактической медицины, в т.ч. и организационная структура в практическом здравоохранении. Он автор и соавтор более 680 научных работ, опубликованных в центральных медицинских журналах в России и за рубежом, автор и соавтор 8 патентов, 16 книг и монографий, наиболее значимыми из которых являются “Preventive Cardiology” 1985, “Кардиология” 2004, “Болезни сердца” 2006, “Кардиология: национальное руководство” 2007, “Руководство по медицинской профилактике” 2007, “Профилактическая Кардиология (Руководство для врачей)” 2007, “Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей” 2010, “Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины (учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей)” 2011.

Под его руководством подготовлены и защищены 16 докторских и 30 кандидатских диссертаций. Академик Р.Г. Оганов имеет самые высокие индексы научного цитирования в отечественных и международных базах: РИНЦ, WoS, Scopus.

Высокое чувство долга и ответственность, честность, требовательность, богатая научная эрудиция в сочетании с большим клиническим опытом — эти качества, характерные для Рафаэля Гегамовича Оганова, благодаря им, он заслуженно пользуется уваже-

нием своих учеников, сотрудников, медицинской общественности России и международным признанием.

Опыт ученого, клинициста, руководителя и хорошие организаторские способности академика РАН Оганова Р.Г. были востребованы не только в рамках ГНИЦПМ. Благодаря его энергии, высокой научной эрудиции и человеческим качествам были достигнуты большие успехи в творческом объединении кардиологов России. 12 лет Рафаэль Гегамович занимал пост президента Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Он — главный редактор журналов “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, заместитель главного редактора журнала “Рациональная фармакотерапия в кардиологии”, член редколлегии журналов “Профилактическая Медицина”, “Кардиология”.

Р.Г. Оганов награжден Орденом “Знак почета”, медалями ВДНХ.

Обладая высокой внутренней культурой, личным обаянием, активной жизненной позицией, чувством справедливости и ответственности за судьбы людей он успешно продолжает лучшие традиции отечественной медицины, свой юбилей встречает полным сил, творческих замыслов и планов. Сейчас Р.Г. Оганов является главным научным сотрудником и руководителем отдела профилактики коморбидных состояний НМИЦ ПМ, председателем международной группы экспертов по неинфекционным заболеваниям Партнерства Северное Измерение в области Здравоохранения и Социального Благополучия.

Коллектив НМИЦ ПМ и редколлегия Российского кардиологического журнала искренне поздравляют глубокоуважаемого Рафаэля Гегамовича Оганова с юбилеем, от всей души желают ему долгих лет здоровой и творческой жизни на благо здоровья россиян!

К 65-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ГОВОРИНА АНАТОЛИЯ ВАСИЛЬЕВИЧА

29 декабря исполняется 65 лет со дня рождения ректора ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, заведующего кафедрой факультетской терапии, Заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Говорина Анатолия Васильевича.

Анатолий Васильевич родился в селе Нерчинский Завод Читинской области. В 1970г поступил на лечебный факультет Читинского государственного медицинского института, после окончания которого в 1976г прошел обучение в интернатуре по терапии. С 1977г работал врачом-ординатором в кардиологическом отделении Городской клинической больницы № 1, а с сентября 1979г стал ассистентом кафедры госпитальной терапии Читинского мединститута. В 1984г успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: “Клинико-диагностическое значение экскреции с мочой гликозаминогликанов и фукозосодержащих гликопротеинов при инфаркте миокарда” в ММИ им. И. М. Сеченова. С апреля 1989г Анатолий Васильевич стал заведующим кафедрой факультетской терапии, которую возглавляет по настоящее время. В 1992г в ММИ им. И. М. Сеченова успешно защитил докторскую диссертацию на тему: “Нестабильная стенокардия: вопросы патогенеза и принципы фармакотерапии с учетом психопатологических нарушений”, и в этом же году получил звание профессора. В июне 1999г профессор Говорин А. В. был избран на должность ректора Читинской государственной медицинской академии, где продолжает работать в настоящее время. С 2007г Анатолий Васильевич возглавляет Совет ректоров вузов Забайкальского края.

Важным направлением научной деятельности профессора А. В. Говорина явилось изучение психосоматических взаимоотношений при ишемической болезни сердца, механизмов развития и прогрессирования поражений сердца при хирургическом климаксе, тиреотоксикозе и гипотиреозе, железодефицитной анемии, сахарном диабете, подагре, остеоартрозе, хроническом простатите; разработаны критерии их ранней диагностики и возможность прогнозирования. С именем Анатолия Васильевича связано изучение механизмов поражений сердечно-сосудистой системы у больных с острым отравлением уксусной кислотой, алкоголем, лекарственными препаратами с кардиотоксическим действием (вератрин), уточнены подходы к их диагностике и лечению. Большое количество научных исследований посвящено прогнозированию развития внезапной смерти при нестабильной стенокардии и остром алкогольном поражении сердца, выявлению и профилактике сердечной недостаточности при гипертонической



болезни и ишемической болезни сердца. Уникальные исследования проведены под руководством профессора А. В. Говорина по изучению механизмов поражения внутренних органов при гриппе (H1N1, их ранней диагностики и особенностям лечения.

За годы научных исследований профессор А. В. Говорин опубликовал более 550 печатных работ, в том числе 12 монографий, имеет 12 патентов на изобретения.

Профессор А. В. Говорин создал в Забайкалье научную школу кардиологов и на протяжении ряда лет является бессменным председателем Забайкальского регионального отделения Всероссийского научного общества кардиологов, входит в Правление РКО. Под руководством А. В. Говорина защищены 12 докторских и 27 кандидатских диссертации.

Наряду с активной научной деятельностью, профессор А. В. Говорин более 28 лет возглавляет кафедру факультетской терапии Читинской государственной медицинской академии. Является автором более 20 учебных и учебно-методических пособий по внутренним болезням. Профессор А. В. Говорин является главным редактором научно-практического журнала “Забайкальский медицинский вестник”, входит в редакционный совет ряда Всероссийских изданий: “Дальневосточный медицинский журнал”, “Российский кардиологический журнал”, “Кардиология и ревматология”, “Неотложная кардиология”, “Вестник СО РАМН” (Иркутск).

Анатолий Васильевич высококвалифицированный врач кардиолог и терапевт, более 40 лет он выполняет лечебную и консультативную работу на базе первой городской клинической больницы. Преданность профессии врача и его профессионализм вызывают глубокое уважение у коллег и пациентов.

За время работы в должности ректора Анатолий Васильевич сделал многое для улучшения матери-

ально-технической базы медицинской академии. По его инициативе в 2002г была открыта новая клиника, где эффективно работает центр микрохирургии глаза, центр челюстно-лицевой хирургии и оказывается на самом высоком уровне медицинская помощь профильным больным. Создано и современное поликлиническое отделение, где ведут прием доктора наук и профессора медицинской академии. На базе медицинской академии создан современный научно-исследовательский центр (НИИ молекулярной медицины), где на мировом уровне проводятся научные исследования.

В 2007г по инициативе Говорина А. В. было принято решение о строительстве на территории медицинской академии православного храма в честь святителя Луки (Войно-Ясенецкого) — известного

хирурга, ученого и священника. 11 июня 2014г храм был освящен и начал работу.

Анатолий Васильевич Заслуженный врач РФ (1997г), награжден медалями “За заслуги перед отечественным здравоохранением”, “За заслуги перед Читинской областью”, Орденом Серафима Соровского. Профессор Говорин А. В. является почетным гражданином города Читы.

Сотрудники Читинской государственной медицинской академии желают уважаемому Анатолию Васильевичу крепкого здоровья, личного счастья и долгих лет жизни, а также дальнейшей плодотворной работы на благо медицинской науки и практического здравоохранения. Редакция Российского кардиологического журнала присоединяется к поздравлениям.

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Всемирная Федерация Сердца
Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”

VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

27-29 марта 2018 г., г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в VII Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 27-29 марта 2018 г. в г. Москва, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”.

Тематика Форума

- Совершенствование организации помощи кардиологическим и терапевтическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении и реабилитации кардиологических больных
- Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики.
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Желудочно-кишечные патологии
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

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

Для официального участия специалистов в работе Форума будут изданы соответствующие приказы Департамента здравоохранения г. Москвы, Министерства здравоохранения Московской области, а также Министерства здравоохранения РФ.

Полная научная программа будет размещена на официальном сайте Форума (www.cardioprogress.ru) за 1 месяц до начала мероприятия.

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

Тезисы

Сборник тезисов Форума будет опубликован в виде приложения журнала, рекомендованного ВАК (Кардиоваскулярная терапия и профилактика). Наиболее интересные работы будут отобраны для стендовых и устных докладов. Просим внимательно ознакомиться с правилами оформления тезисов.

Правила оформления тезисов:

1. **Объем тезисов** – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Шрифт Times New Roman – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков, ссылок на источники литературы.

2. **В заглавии** должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна (название города пишется без буквы “г.”, название страны – Россия (например)). В конце заглавия точка не ставится! В названии тезисов не допускаются сокращения.

3. **В содержании** тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Эти разделы выделяются полужирным шрифтом, начинаются с новой строки. Оформляются точкой в конце.

Пример оформления:

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЕГО КОМПОНЕНТЫ В ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ – АССОЦИАЦИИ С ФАКТОРАМИ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

Акимова Е. В., Каюмов Р. Х., Загородных Е. Ю., Гафаров В. В., Кузнецов В. А.

Филиал НИИ кардиологии “Тюменский кардиологический центр”, Тюмень; Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых

заболеваний (НИИ терапии и профилактической медицины, НИИ кардиологии, филиал НИИ кардиологии), Новосибирск, Россия

Цель. Определение взаимосвязи

Материал и методы. Эпидемиологическое исследование проводилось ...

Результаты. У лиц с наличием и ...

Заключение. Таким образом, в ...

Последовательность действий для направления тезисов:

1). Сохранить файл с тезисами как **ИвановИИМосква1**

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

2). Создать файл с контактной информацией КонтактИвановИИМосква1, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Фамилия Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

3). Тезисы направлять в электронном виде в формате Word на tesisi.cardio@gmail.com. В теме письма указать **ТезисыИвановИИМосква1**. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы);
- файл с информацией о контактном лице;
- скан платежного документа.

Стоимость публикации одного тезиса (одна работа) — 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

Реквизиты для перечисления средств за публикацию тезисов: Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”.

127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, оф. 213,

ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты:

р/с № 40703810938120000359 в ОАО “Сбербанк России” г. Москва, БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И. И. в материалах VII Международного форума кардиологов и терапевтов.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 февраля 2018 г. Убедительная

просьба, заблаговременно подавать ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут. От одного автора принимаются не более 5 тезисов. Сборник научных трудов будет размещен на сайте www.cardioproggress.ru. Тезисы, включенные в сборник научных трудов, не могут рассматриваться в качестве научных статей для публикации в НЭБ.

Выставка

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

— Сателлитные симпозиумы;

— Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: programa.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com

Финансово-административные вопросы по проведению VII Международного форума кардиологов и терапевтов осуществляет Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”.

127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6 корпус 2, оф. 213

ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты 40703810938120000359
ОАО “Сбербанк России” г. Москва, БИК 044525225
к/с 30101810400000000225

Ответственный — вице президент Фонда Мамедов Мехман Ниязи оглы действующий на основании доверенности от 08.04.2015 г.

mmamedov@mail.ru

телефон 89262283309

Проживание

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Форума гостиницах “Спутник”, “Салют” и др. Делегаты также могут самостоятельно бронировать гостиницу по адресу <http://www.booking.com/>.

Свидетельства с кредитными часами

Планируется подача документов для получения аккредитации в рамках непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе VII Международного форума кардиологов и терапевтов не требуются. Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **3 марта 2018 г.** по электронному адресу: registraciya.cardio@gmail.com.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

**VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ
Москва, 27-29 марта 2018 г.**

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____

Отчество _____ Должность _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Полный адрес места работы, включая почтовый индекс _____

_____ Домашний адрес с индексом _____

Телефон: _____ служебный, с кодом города _____

_____ домашний, с кодом города _____

Факс с кодом города _____ E-mail _____

Просьба поставить отметку в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: да нет

Тип номера: одноместный одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Всероссийская программа помощи пациентам «Один день пациента с ИБС»

Уважаемые коллеги!

В настоящее время всё более актуальную роль в вопросах эффективной терапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией приобретает внедрение пациент-ориентированного подхода и построение эффективной модели коммуникаций с пациентом в рамках амбулаторного приёма врача-терапевта.

В поддержку реализации данного подхода Российское научное медицинское Общество Терапевтов в партнёрстве с компанией АО «Сервье» разработали Всероссийскую программу помощи пациентам «Один день пациента с ИБС». В рамках данной программы для пациентов со стенокардией разработана серия информационных материалов, что позволит пациенту сформировать алгоритм максимально продуктивного диалога с врачом во время приёма, а врачу даст возможность оптимизировать время приёма с учетом достижения основных целей лечения для данного конкретного пациента. Изначально пациент, ожидающий приема врача-терапевта и имеющий жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, заполняет опросный лист, в котором отмечает наличие симптомов стенокардии, их частоту, характер, а также указывает другие важные вопросы касательно его самочувствия. Предполагается, что предварительное заполнение анкеты позволит пациенту четко изложить свои жалобы, а врачу – эконо-

мить время на сборе анамнеза. Также для пациента подготовлены рекомендации о том, какие вопросы важно обсудить с врачом в ходе приёма, что также позволит сделать коммуникацию врача с пациентом более эффективной.

Во время амбулаторного приема пациент также получит дневник самоконтроля, в котором к следующему визиту отмечает количество приступов стенокардии, АД, пульс, что даст возможность оценить эффективность проводимой антиишемической терапии в динамике.

Выступая партнером данной программы, компания АО «Сервье» предоставляет бесплатный открытый доступ к мобильному онлайн приложению «Контроль стенокардии».

Мы надеемся, что данная программа станет надежным инструментом в повышении эффективности коммуникации между врачом и пациентом с ИБС с целью достижения целей лечения.



Apple, the Apple logo and iPhone are trademarks of Apple Inc., registered in the U.S. and other countries. App Store is a service mark of Apple Inc. Google Play and the Google Play logo are trademarks of Google Inc.



24 НОВАЯ ФОРМА

ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

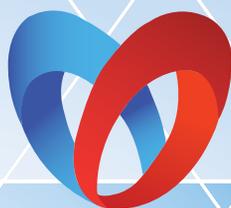
Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день

СОСТАВ.* 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.*** Длительная терапия ишемической болезни сердца; профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.*** Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с легкой недостаточностью/пациенты старше 75 лет, у пациентов с легкой недостаточностью умеренной степени тяжести (НЧ 30-80 мл/мин) рекомендуется сниженное доз, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.*** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона; синдром Паркинсона; тремор; синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ним двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (ИУК < 30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарно-изомальтозной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.*** Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). Предуктал® ОД может вызвать или усугубить симптомы паркинсонизма (тремор, замедление, повышение голоса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. May у некоторых случий падений, связанных с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно, у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.*** БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.* Не рекомендуется во время беременности. Не следует применять в период грудного вскармливания. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ РЕАКЦИИ И АККУРАТНОСТИ РЕАКЦИИ.*** Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автомобилем и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакции. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.*** Частое битье в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головвержение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астения. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выражение снижения АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться обидей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов. «Фривид» эффект и жжение лица. **Нежелательная реакция забор, симптомы паркинсонизма (тремор, замедление, повышение голоса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ним двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный эпилептический приступ, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.*** Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА.*** Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из П/А/Д/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в лачку картонную. По 9 капсул в блистер из П/А/Д/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в лачку картонную.**

*Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению.

АО «Сервье» 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01. www.servier.ru
Материал предназначен для специалистов.





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

www.scardio.ru

