

КАРДИОЛОГИЯ

Е Ж Е М Е С Я Ч Н Ы Й Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Ж У Р Н А Л

KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

1'2017

Том 57

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» — рецензируемый научно-практический журнал.

Основан в 1961 году

Учредитель журнала

Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг»

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117420, Москва,
ул. Профсоюзная, д. 57, подъезд 3
Тел. (факс): (495) 332-02-47,
(моб. тел.) 8-926-203-82-02
E-mail: kruglova@bionika-media.ru,
kruglova-cardio@mail.ru,
www.cardio-journal.ru

Зав. редакцией: Круглова И.М.

Научные редакторы:

Лякишев А.А., Савина Н.М., Явелов И.С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Бионика Медиа»

Адрес для корреспонденции:

117420, Москва,
ул. Профсоюзная, д. 57, подъезд 3
www.idbionika.ru

Председатель Совета директоров:

И.Г. Красивская

Генеральный директор: Д.А. Огурцов

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»

Директор по продажам:

Милюнина В.В.

Руководитель отдела рекламы:

Семенова Е.В.

Менеджеры отдела рекламы:

Кочеткова И.Л.

Тел.: (495) 786-25-57

E-mail: kochetkova@bionika-media.ru

Отдел по работе с рекламными агентствами:

E-mail: ra@bionika-media.ru

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 332-02-63; 332-02-68

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Отдел дизайна и верстки:

Григорьева М.Н., Полякова М.И.,
Борлакова Н.С., Смирнов А.И.

Индекс 71440

Для индивидуальных подписчиков

Индекс 71441

Для предприятий и организаций

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Ю.Н. Беленков

Зам. гл. редактора Б.А. Сидоренко

Отв. секретарь А.А. Лякишев

М.Н. Алехин, А.В. Ардашев, Т.А. Батыралиев (Бишкек, Киргизия),

А.П. Голиков, С.П. Голицын,

Н.А. Грацианский, Д.А. Затеишиков, В.И. Капелько,

Ю.А. Карпов, Ж.Д. Кобалава, М.Н. Мамедов,

В.Ю. Мареев, Р.Г. Оганов, Н.Р. Палеев, И.В. Першуков

Г.В. Погосова, А.В. Покровский, Л.В. Розенштраух,

М.Я. Руда, Е.И. Соколов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван)

В.А. Азизов (Баку)

О.Ю. Атьков (Москва)

Ю.В. Белов (Москва)

А.К. Джусипов (Алма-Ата)

Д.Г. Иоселиани (Москва)

Р.С. Карпов (Томск)

Н.Н. Кипшидзе (Тбилиси)

В.Н. Коваленко (Киев)

Р.Д. Курбанов (Ташкент)

Ю.М. Лопатин (Волгоград)

М.И. Попович (Кишинев)

Н.М. Савина (Москва)

Е.И. Чазов (Москва)

С.В. Шалаев (Тюмень)

И.С. Явелов (Москва)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Формат 60×90 1/8. Усл. печ. л. 12. Отпечатано в АО «ИПК «Чувашия».

Дата выхода 30.01.2017. Тираж 5000 экз.

Адрес: 428019, г. Чебоксары, проспект И. Яковлева, 13

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя

© ООО «Бионика Медиа»

KARDIOLOGIYA

MONTHLY JOURNAL

1'2017
Tom 57

The journal «KARDIOLOGIYA» provides information and publishing support the Ministry of Health, Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal «KARDIOLOGIYA»
founded in 1961 year
Scientific peer-reviewed medical journal
The Journal is in the List
of the leading scientific journals
and publications
of the Supreme Examination Board
The journal «KARDIOLOGIYA»
is cited and indexed:
Web of Science и Scopus

Founder of the magazine
Regional Public Organization
promotion of scientific and medical
literature «Cardiomag»

Mass media registration certificate:
ПИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 5 000 copies

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX):
Impact-factor (RCI-2013) 0,883

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

Archive: www.cardio-journal.ru

Reprint is possible only with permission
of publishing house

Editorial address:
st. Profsouznayay, 57
117420 Moscow, Russia
E-mail: kruglova@bionika-media.ru
kruglova-cardio@mail.ru
Tel.(fax): (495) 332-02-47;
8-926-203-82-02

Head of editorial board:
Irina Kruglova

Scientific editors:
Anatoly Laykishev, Nadezhda Savina,
Igor Yavelov

Publisher: «Bionica Media»
www.idbionica.ru

Chairman of the Board: Irina Krasivskaya
General Director: D.A. Ogurtsov
Design and imposition: Marina Grigorieva,
Marina Polyakova, Irina Panova,
Borlakova N.S., Anton Smirnov

Subscription and distribution:
E-mail: subscription@bionika-media.ru
Catalog PRESSA ROSSII:
71440 — Personal, 71441 — Corporate

Editor in Chief of journal: *Yu.N. Belenkov*
Deputy Chief Editor: *B.A. Sidorenko*
Responsible secretarial: *A.A. Liakishev*

EDITORIAL BOARD

M.N. Alekhin, A.V. Ardashev,
T.A. Batyraliev (Bishkek, Kyrgyzstan),
A.P. Golikov, S.P. Golitsyn,
N.A. Gratsiansky, D.A. Zateyschikov, V.I. Kapelko,
Yu.A. Karpov, Zh.D. Kobalava, M.N. Mamedov,
V.Yu. Mareev, R.G. Oganov, N.R. Paleev, I.V. Pershukov,
N.V. Pogosova, A.V. Pokrovsky, L.V. Rozenshtraukh,
M.Ya. Ruda, E.I. Sokolov

EDITORIAL COUNCIL

K.G. Adamyan (Armenia, Yerevan)
V.A. Aziz (Baku, Azerbaijan)
O.Yu. Atkov (Moscow, Russia)
Y.V. Belov (Russia, Moscow)
A.K. Dzhusipov (Kazakhstan, Almaty)
D.G. Iosseliani (Moscow, Russia)
R.S. Karpov (Russia, Tomsk)
N.N. Kipshidze (Tbilisi, Georgia)
V.N. Kovalenko (Ukraine (Kiev)
R.D. Kurbanov (Uzbekistan, Tashkent)
Yu.M. Lopatin (Russia, Volgograd)
M.I. Popovich (Moldova, Chisinau)
N.M. Savina (Russia, Moscow)
E.I. Chazov (Moscow, Russia)
S.V. Shalaev (Russia, Moscow)
I.S. Yavelov (Moscow, Russia)

Printed: «IPK Chuvashiya», pr. Yakovleva, 13, 428019 Cheboksary, Russia

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Бойцов С.А., Андреев Е.М., Самородская И.В.

Оценка возможности сравнения показателей смертности от болезней системы кровообращения в России и США

Шальнова С.А., Оганов Р.Г. от имени участников регистра CLARIFY

Пятилетняя динамика основных клинических симптомов у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией в России по сравнению с другими странами (регистр CLARIFY)

Помешкина С.А., Локтионова Е.Б., Архипова Н.В., Барбараш О.Л. Эффективность домашних физических тренировок и приверженность к лечению у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Остроумова О.Д.

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина при неэффективности терапии блокаторами рецепторов к ангиотензину II в условиях реальной клинической практики (по результатам программы ПРЕВОСХОДСТВО)

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Крестинин А.В., Стефанова Е.В., Карпов Р.С.

Влияние основной нозологической патологии и выбранной врачебной стратегии на исход тромбоэмболии легочной артерии

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Веселова Т.Н., Шабанова М.С., Миронов В.М., Меркулова И.Н., Терновой С.К.

Компьютерная томография в оценке состояния атеросклеротических бляшек коронарных артерий при сравнении с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Кошкина Д.Е., Насонова С.Н., Масенко В.П., Терещенко С.Н.

Определение концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа расширяет возможности в стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Грамович В.В., Выборов О.Н., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Капелько В.И.

Динамика формирования систолической дисфункции сердца при доxorубициновой кардиомиопатии

ISCHEMIC HEART DISEASE

5 S.A. Boytsov, E.M. Andreev, I.V. Samorodskaya

Assessment of the Possibility of Comparing Mortality Rates from Diseases of the Circulatory System in the United States and Russia

17 S.A. Shalnova, R.G. Oganov on behalf of the participants Registry CLARIFY

Five Year Dynamics of Main Clinical Symptoms in Patients With Ischemic Heart Disease in Russia in Comparison With Other Countries (the CLARIFY Registry)

23 S.A. Pomeschkina, E.B. Loktionova, N.V. Arkhipova, O.L. Barbarash

Efficacy of Home-Based Exercise Training and Adherence to Therapy in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting

ARTERIAL HYPERTENSION

30 O.D. Ostroumova

Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Perindopril Arginine and Amlodipine in Patients With Hypertension Uncontrolled by Treatment With Angiotensin II Receptor Blockers in Real Clinical Practice. Results of the PREVOSHODSTVO (SUPERIORITY) Program

PULMONARY ARTERY THROMBOEMBOLISM

37 O.Ya. Vasil'tseva, I.N. Vorozhtsova, A.V. Krestinin, E.V. Stefanova, R.S. Karpov

Effect of Main Nosological Pathology and Selected Strategy of Management on Outcome of Pulmonary Artery Thromboembolism

ACUTE CORONARY SYNDROME

42 T.N. Veselova, M.S. Shabanova, V.M. Mironov, I.N. Merkulova, S.K. Ternovoy

Computed Tomography in the Evaluation of Coronary Atherosclerotic Plaques: Comparison With Intravascular Ultrasound

CHRONIC HEART FAILURE

48 A.A. Skvortsov, V.N. Protasov, O.Yu. Narusov, D.E. Koshkina, S.N. Nasonova, V.P. Masenko, S.N. Tereschenko

Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 Increases Opportunities for Risk Stratification After Acute Heart Failure Decompensation

EXPERIMENTAL CARDIOLOGY

59 V.I. Lakomkin, A.A. Abramov, V.V. Gramovich, O.N. Vyborov, E.V. Lukoshkova, V.V. Ermishkin, V.I. Kapelko

The Time Course of Formation Of Systolic Dysfunction of the Heart in Doxorubicin Cardiomyopathy

РАЗНОЕ**MISCELLANEOUS***Брыткова Я.В., Стрюк Р.И.*

Особенности течения беременности у женщин с артериальной гипертонией

65 *Ya.V. Brytkova, R.I. Stryuk*

The Course of Pregnancy in Women With Arterial Hypertension

ОБЗОР**REVIEWS***Алехин М.Н.*

Проблемы и перспективы эхокардиографической оценки диастолической функции левого желудочка сердца

71 *M.N. Alekhin*

Problems and Perspectives of Echocardiographic Evaluation of the Left Ventricular Diastolic Function

ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ**PRACTICAL CARDIOLOGY****Приложение для практических врачей****SUPPLEMENT FOR PRACTISING PHYSICIANS****КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ****CLINICAL SEMINARS***Козиолова Н.А., Полянская Е.А., Колегова И.И.*

Выбор антикоагулянтной терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

76 *N.A. Koziołova, E.A. Polyanskaya, I.I. Kolegova*

The Choice of Anticoagulant Therapy in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease

Лямина Н.П., Наливаева А.В.

Обоснованные подходы в повышении эффективности реабилитационно-профилактических программ у пациентов после инфаркта миокарда с низкой физической активностью

86 *N.P. Lyamina, A.V. Nalivaeva*

Justified Approaches to Improvement of Effectiveness of Rehabilitation and Prevention Programs in Survivors of Myocardial Infarction With Low Physical Activity

Акбалаева Б.А., Батыралиев Т.А., Фетцер Д.В., Сидоренко Б.А.

Ишемическая болезнь сердца: фокус на острый инфаркт миокарда правого желудочка

90 *B.A. Akbalaeva, T.A. Batyraliev, D.V. Fettzer, B.A. Sidorenko*

Ischemic Heart Disease: Focus on Acute Infarction of the Right Ventricular Myocardium

Оценка возможности сравнения показателей смертности от болезней системы кровообращения в России и США

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.5-16>

¹С.А. БОЙЦОВ, ²Е.М. АНДРЕЕВ, ¹И.В. САМОРОДСКАЯ

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва; ²Центр демографических исследований Российской экономической школы, Москва

Контактная информация: Самородская И.В. E-mail: samor2000@yandex.ru

Цель. Сравнить и обсудить причины различий стандартизованных показателей смертности от болезней системы кровообращения (БСК) среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. **Материалы и методы.** Источник данных по смертности в США — WHO mortality database (WHO MD); о населении США по пятилетним возрастным группам — Human Mortality Database (HMD); в России — данные Росстата. Рассчитаны возрастные и стандартизованные коэффициенты смертности (СКС) от БСК. Для стандартизации коэффициентов смертности использовали данные о Европейском стандартном населении на 2013 г. (2013 European Standard Population; ECH-2013). СКС получены для возрастов 50 лет и старше. **Результаты.** По 23 трехзначным кодам показатели мужской смертности в США были выше, чем в России (в структуре женской смертности таких кодов было 28). Доля таких смертей в России от числа смертей от БСК составила 6,5% (и для мужчин, и для женщин), в США 36,8 и 40% соответственно. Почти 99% различий в превышении СКС от БСК между странами определяют 8 групп причин у мужчин и 6 у женщин. Анализ по 4-значным кодам МКБ показал, что почти 40% случаев смерти из класса БСК и в России, и в США имеют четвертую цифру кода МКБ-10 «8» или «9» и сопровождаются расшифровкой «другие» и «неуточненные» или формулировками заболеваний, которые не используются в клинической практике — их нет в российских или американских клинических рекомендациях профессиональных сообществ. Несмотря на существующие правила МКБ, на основании проведенного анализа можно утверждать, что эти правила трактуются по-разному в разных странах, в результате чего мы получаем сопоставимые данные. **Выводы.** Сравнение показателей смертности, основанных на существующих сегодня правилах кодирования МКБ, не позволяет проводить корректное сравнение и оценивать роль финансирования и организации медицинской помощи в различиях в показателях смертности двух стран.

Ключевые слова: смертность, болезни системы кровообращения.

Assessment of the Possibility of Comparing Mortality Rates from Diseases of the Circulatory System in the United States and Russia

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.5-16>

¹S.A. BOYTSOV, ²E.M. ANDREEV, ¹I.V. SAMORODSKAYA

¹National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia; ²Center for Demographical Studies Research at the New Economic School, Moscow, Russia

Contact information: Samorodskaya I.V. E-mail: samor2000@yandex.ru

Objective: to compare and discuss causes of differences between standardized mortality rates (SMR) from diseases of the circulatory system (DCS) among men and women older than 50 years in Russia and USA. **Material and methods.** Data on mortality rate in the USA were taken from WHO mortality database (WHO MD), those on the USA population by 5-years age bands from Human Mortality Database (HMD). Information on mortality rates in Russia was obtained from Rosstat. In analysis we used age-adjusted death rates and SMR for DCS aor ages ≥ 50 years. For standardization of mortality rates we used data of the European Standard Population 2013. **Results.** By 23 3-digit codes mortality rates among men in USA were higher than in Russia (in the structure of mortality among women there were 28 such codes). Portion of such deaths in Russia in total number of DCS deaths was 6.5% both for men and women, while figures for USA were 36.8 and 40%, respectively. About 99% of differences in SMR from DCS between countries were determined by 8 and 6 groups of causes in men and women, respectively. Analysis of 4-digit ICD codes showed that almost 40% of DCS class deaths both in Russia and USA had the forth digit of ICD-10 code 8 or 9 and were accompanied by wording «other» or «unspecified» or formulation of diseases which were not used in clinical practice and were absent in both guidelines issued by Russian or American professional societies. Despite existence of ICD rules the conducted analysis allows to state that those rules could be interpreted differently in various countries. This resulted in obtaining noncomparable data. **Conclusion.** Comparison of mortality rates in USA and Russia based on existing ICD coding rules cannot be correctly performed. Therefore, this comparison does not allow to assess contribution of financing and organization of medical service in differences in mortality rates between two countries.

Key words: mortality rate; diseases of the circulatory system.

Различия по смертности между странами по отдельным классам заболеваний зависят от комплекса причин, которые применительно к болезням системы кровообращения (БСК) можно условно разделить на 2 большие группы.

1. *Различия, связанные:* с распространенностью факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротиче-

ской природы и преждевременной смерти от этих причин; с организацией на федеральном и региональном уровнях программ по формированию здорового образа жизни населения и профилактики этих заболеваний; с качеством и доступностью медицинской помощи, включая новейшие дорогостоящие технологии; приверженностью пациентов к рекомендуемому образу жизни и медикаментозному лечению при выявлении заболеваний.

2. *Различия, связанные с системой регистрации случаев смерти от БСК, а именно:* со знанием правил Международной классификации болезней (МКБ) и умением врачей исполь-

© Коллектив авторов, 2017

© Кардиология, 2017

Kardiologiia 2017; 1: 5—16

зовать эти правила для определения первоначальной причины смерти; существующими способами организации процесса кодирования причин смерти на основании клинической формулировки диагноза; несовершенством самой классификации, отсутствием критериев диагностики ряда состояний и заболеваний, перечисленных в классификации.

На основании только конечных статистических показателей без сравнительных исследований с использованием клинической документации на каждого пациента и свидетельств о смерти оценить значение каждой из причин, входящих в первую группу, практически невозможно. Кроме того, без специального исследования с изучением свидетельств о смерти невозможно количественно оценить вклад второй группы причин в различия показателей смертности.

Цель данной статьи: привлечь внимание специалистов к проблеме кодирования и адекватного заполнения свидетельств о смерти, сравнить и обсудить причины различий стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) от БСК среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США.

Материал и методы

В качестве объекта сравнения показателей смертности от БСК в России выбраны США как страна с большой численностью населения, более низкой, чем в России, смертностью от БСК и хорошо налаженной статистикой причин смертности населения. Национальный центр статистики здоровья (National Center for Health Statistics) систематически публикует все методические материалы по оценке заболеваемости и смертности от отдельных причин в США. Основным источником данных по смертности в США является WHO mortality database (WHO MD) [1], которая содержит показатели по 4-значным кодам МКБ-10, полу и по 5-летним возрастным группам вплоть до возраста 95+. Данные о населении США по 5-летним возрастным группам взяты из базы данных о смертности Human Mortality Database (HMD) [2], поскольку WHO MD содержит данные о населении США только до 2007 г. и не содержит данных для возрастных групп 85–89, 90–94, 95 лет и старше. На момент начала работы над статьей были доступны данные за 15-летний период с 1999 по 2013 г.

Данные об умерших в России получены путем дополнительной обработки информации о возрасте, поле и причинах смерти умерших в виде проставленного медицинскими работниками 4-значного кода МКБ-10 в медицинских свидетельствах о смерти за период с 2000–2014 гг. Эти сведения используются для получения регламентных данных статистики смертности и в электронном виде хранятся в Росстате.

Таким образом, для обеих стран взяты все доступные на момент начала работы над статьей данные, которые охватывают 15-летний период. Столь длительный временной период выбран в связи с тем, что по отдельным причинам смерти ежегодно регистрируются только единичные случаи смертей, а накопленные данные позволяют с большей степенью уверенности судить о структуре смертности.

На основе данных о количестве умерших в определенных возрастах и численности населения были рассчитаны возрастные коэффициенты смертности и СКС от БСК, соответствующие всем 3-значным агрегированным и детальным (в большинстве случаев 4-значным) кодам МКБ-10 (в МКБ-10 есть 3-значные рубрики, которые еще не развиты на 4-значные). Общее число используемых детальных кодов составило при кодировании муж-

ской смертности 433 в России и 309 в США, женской смертности — 413 и 305 соответственно.

Для стандартизации коэффициентов смертности использовались данные о Европейском стандартном населении на 2013 г. (2013 European Standard Population; ECH-2013). Это новый стандарт, который учитывает возраста, включая 95 лет и старше, тогда как все другие оканчиваются группой 85 лет и старше. СКС получены для возрастов 50 лет и старше, поскольку в возрастной структуре ECH-2013, а также в России и США более 95% смертей от БСК приходятся на возраст 50 лет и старше. Причины смерти, соответствующие 3-значным агрегированным кодам МКБ-10, были упорядочены по разности между СКС от данной причины в России и США, отдельно для мужчин и для женщин.

Результаты

В 2000–2014 гг. в России зарегистрировано 75 трехзначных агрегированных кодов МКБ-10 причин смерти от БСК¹, в США — 65. Всего в России от 10 причин, которые не используются для кодирования в США, за период с 2000 по 2014 г. умерли 24 433 человека, что составило 0,15% смертей в возрасте 50 лет и старше. Практически все перечисленные в табл. 1 причины (за исключением I66 и I23) относятся к так называемым рубрикам со звездочкой, которые сопутствуют болезням, классифицированным в МКБ в других рубриках, и согласно правилам МКБ, не могут быть выбраны в качестве первоначальной причины смерти.

Таблица 1. Группы причин смерти, которые встречаются в России, но не встречаются в США, и число умерших от них в 2000–2014 гг.

Код	Причина	
I23	Некоторые текущие осложнения ОИМ	11944
I32	Перикардит при болезнях, классифицированных в других рубриках	127
I39	Эндокардит и поражения клапанов сердца при болезнях, классифицированных в других рубриках	439
I41	Миокардит при болезнях, классифицированных в других рубриках	622
I43	Кардиомиопатия при болезнях, классифицированных в других рубриках	576
I66	Закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга	21
I68	Поражения сосудов мозга при болезнях, классифицированных в других рубриках	772
I79	Поражения артерий, артериол и капилляров при болезнях, классифицированных в других рубриках	9379
I97	Нарушения системы кровообращения после медицинских процедур, не классифицированные в других рубриках	379
I98	Другие нарушения системы кровообращения при болезнях, классифицированных в других рубриках	174

Примечание. ОИМ — острый инфаркт миокарда.

Наибольшее число смертей в табл. 1 соответствует коду I23, который не снабжен звездочкой. Однако данная рубрика включает только осложнения острого инфаркта миокарда (ОИМ) (гемоперикард, разрыв межжелудочковой и межпредсердной перегородки, разрыв миокарда свободной стенки,

¹ Мы обнаружили одного умершего с несуществующим кодом I18.

тромбоз и другие осложнения острого периода заболевания), и в соответствии с правилами МКБ в статистике смертности рубрика I23 не используется в качестве первоначальной причины смерти. Поскольку именно ОИМ вызывает «последовательность патологических процессов, непосредственно приводящих к смерти», то по правилам МКБ именно он является первоначальной причиной смерти. Доля смертей с таким кодом от числа смертей, обусловленных ОИМ (коды I21, I22, I23), составляет около 1% (или 0,1% от числа всех смертей класса БСК).

Таким образом, с одной стороны, все 10 рубрик, перечисленных в табл. 1 и указанных в медицинских свидетельствах о смерти, использованы ошибочно, а с другой — доля таких ошибок мала.

СКС от причин, соответствующих остальным трехзначным рубрикам для мужчин и для женщин, представлены в Приложении 1. По 23 трехзначным кодам показатели мужской смертности в США были выше, чем в России (в структуре женской смертности таких кодов было 28). Доля таких смертей в России от числа смертей от БСК составила 6,5% (и для мужчин, и для женщин), в США 36,8 и 40% соответственно.

По 42 трехзначным агрегированным кодам показатели смертности мужчин в России превышали показатели смертности мужчин в США; среди женщин число таких кодов составило 37. Максимальное различие в превышении СКС от БСК между странами у мужчин на 98,9% определяют 8 первых групп причин в приведенном в Приложении списке, а у женщин на 98,4% — это 6 первых групп причин (табл. 2).

Большинство причин смерти, которые входят в группы с кодами I25, I67, I64, I24, I70, не имеют четких критериев диагностики, а часто представляют собой совокупность различных состояний и заболеваний. Так, показатели СКС по коду «другие формы острой ишемической болезни сердца (ИБС)» в России выше, чем в США, в 35 раз у мужчин и в 21 раз у женщин. Этот код объединяет такие причины, как «синдром Дресслера» (код I24.1), «другие формы острой ИБС» (код I24.8) и «острая ИБС неуточненная» (код I24.9). Синдром Дресслера, являющийся осложнением инфаркта миокарда (ИМ), не регистрируется как первоначальная причина смерти в США, а по двум другим причинам смертность в России выше, чем в США, у мужчин в 57 раз и 10,3 раза; у женщин — в 34 и 7,5 раза.

Различия в смертности по коду I67 «другие цереброваскулярные болезни (ЦВБ)» и у мужчин и у женщин сводятся к трем «детальным кодам»: «церебральный атеросклероз» (максимальные различия — в России смертность выше среди мужчин в 8,5 раза, среди женщин в 11 раз), «другие уточненные поражения сосудов мозга» (в России смертность выше в 1,2 раза и среди мужчин, и среди женщин) и «ЦВБ неуточненная» (в России смертность выше среди мужчин в 7,2 раза, среди женщин в 8,8 раза). Различия по смертности от «инфаркта мозга» (код I63) связаны главным образом с входящими в эту рубрику «инфарктом мозга неуточненным» и «инфарктом мозга, вызванным неуточненной закупоркой или стенозом мозговых артерий». Различия по смертности от атеросклероза (код I70) связаны на 70% у мужчин и на 80% у женщин с рубрикой «генерализованный и неуточненный атеросклероз».

Таблица 2. Группы причин смерти, определяющие наибольший вклад в смертность от БСК в России и наибольший вклад в различия смертности между Россией и США

Код	Группа причин смерти	СКС на 100 000 населения		Доля смертей от БСК, %		Разница между Россией и США в уровне СКС	Вклад данной группы причин смерти в разницу, %
		Россия	США	Россия	США		
Мужчины							
	БСК, всего	4043	1272			2771	100
I25	Хроническая ИБС	1696	469	41,9	36,9	1228	44,3
I67	Другие ЦВБ	507	11	12,5	0,9	495	17,9
I63	Инфаркт мозга	282	12	7	0,9	270	9,7
I64	Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт	355	99	8,8	7,8	256	9,2
I24	Другие формы острой ИБС	187	5	4,6	0,4	182	6,6
I70	Атеросклероз	154	15	3,8	1,2	140	5
I61	Внутричерепное кровоизлияние	119	22	2,9	1,7	97	3,5
I22	Повторный ИМ	75	0	1,9	0	75	2,7
	Итого			83,4	49,8	2743	98,9
Женщины							
	БСК, всего	2729	894			1836	100
I25	Хроническая ИБС	1077	275	39,5	30,8	802	43,7
I67	Другие ЦВБ	446	11	16,3	1,2	435	23,7
I63	Инфаркт мозга	208	11	7,6	1,2	196	10,7
I64	Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт	284	97	10,4	10,9	187	10,2
I70	Атеросклероз	124	13	4,5	1,5	111	6,1
I24	Другие формы острой ИБС	76	4	2,8	0,4	73	4
	Итого			81,1	46	1804	98,4

Примечание. СКС — стандартизованный коэффициент смертности. Здесь и в табл. 3—6: ИМ — инфаркт миокарда; БСК — болезни системы кровообращения; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.

Обращает также внимание, что доля смертей от перечисленных в табл. 2 причин смерти в США значительно ниже, чем в России, т.е. в США значительно чаще используются другие коды при указании первоначальной причины смерти.

Дальнейший анализ по детальным кодам МКБ-10 выявил 71 причину, по которой мужская смертность в США была выше, чем в Российской Федерации. В табл. 3 и 4 представлены наименования 10 причин, по которым показатели смертности имеют максимальные различия.

Как следует из табл. 3, большинство причин обозначены в МКБ как «неуточненные» (6 из 10). Доля перечисленных в табл. 3 причин мужской смертности, обусловленной БСК, в России составляет 4,1%, в США — 41,2%.

Среди женщин по 90 детальным кодам смертность в США была выше, чем в Российской Федерации. Как следует из табл. 4, большинство причин обозначены в МКБ как «неуточненные» (6 из 10). Доля перечисленных в табл. 4 причин от женской смертности, обусловленной БСК, в России составляет 3,7%, в США — 38,3%.

Значительную долю смертей в США (7,7% для мужчин от смертей БСК и 6,3% для женщин) составляет такая причина, как «атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь» (код I25.0). В России доля смертей от этой причины в классе БСК составляет 1,9% у мужчин и 1,8% у женщин. Следует отметить, что в России данный диагноз появляется только на стадии оформления посмертного диагноза в свидетельствах о смерти, поскольку такая формулировка не используется в клинических классификациях и, следовательно, при оформлении медицин-

ской документации (историй болезни, амбулаторной карты пациента).

Доля перечисленных в табл. 5 причин мужской смертности, обусловленной БСК, в России составляет 72,2%, в США — 37,2%.

Из 13 причин смерти (см. табл. 5), по которым показатели в России значительно выше, чем в США, 4 обозначены в МКБ как «неуточненные», и 3 причины входят в рубрику «другие» (т.е. их тоже нельзя отнести к конкретным заболеваниям). Показатели СКС по коду I25.2 («перенесенный в прошлом ИМ») между Россией и США различаются в 864 раза у мужчин и 674 раза у женщин. При этом необходимо отметить, что, согласно правилам МКБ-10, данный код не должен быть использован в качестве «первоначальной причины смерти», однако те же правила предписывают, что если в свидетельстве указана только одна причина (заполнена только одна строка), то она и выбирается в качестве первоначальной причины смерти. Вероятно, именно по этой причине данный код регистрируется и в России, и в США.

Доля перечисленных в табл. 6 причин женской смертности, обусловленной БСК, в России составляет 75,1%, в США — 37,8%.

Максимальные показатели смертности в группе хронических форм ИБС и в России, и в США отмечены для причин с кодом I25.1 («Атеросклеротическая болезнь сердца»). Обращает внимание, что несмотря на значительно более высокие СКС от «атеросклеротической болезни сердца» (I25.1) в России по сравнению с США (среди мужчин смертность выше в 3 раза, среди женщин в 3,5 раза), доля смертей от этой причины от

Таблица 3. Причины, от которых смертность мужчин в США значительно выше, чем в России

Код	Диагноз	РФ	США	Различия
I21.9	ОИМ неуточненный	44,2	237,8	–193,6
I50.0	Застойная СН	21,5	79,4	–57,9
I25.0	Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь	77,3	97,7	–20,4
I46.9	Остановка сердца неуточненная	2,0	19,9	–17,9
I35.0	Неревматические поражения аортального клапана. Аортальный (клапанный) стеноз	1,2	17,8	–16,6
I12.0	Гипертензивная болезнь с преимущественным поражением почек с почечной недостаточностью	1,0	12,8	–11,8
I73.9	Болезнь периферических сосудов неуточненная	0,1	10,1	–10
I42.9	Кардиомиопатия неуточненная	20,9	30,4	–9,5
I49.9	Нарушение ритма сердца неуточненное	3,8	10,7	–6,9
I51.9	Болезнь сердца неуточненная	1,1	7,0	–5,9

Примечание. В табл. 3–6: показатели смертности в расчете на 100 тыс. человек населения. СН — сердечная недостаточность.

Таблица 4. Причины, от которых смертность женщин в США значительно выше, чем в России

Код	Диагноз	РФ	США	Различия
I21.9	ОИМ неуточненный	21,8	142,1	–120,3
I50.0	Застойная СН	13,7	64,9	–51,2
I35.0	Неревматические поражения аортального клапана. Аортальный (клапанный) стеноз	0,8	14,7	–13,9
I46.9	Остановка сердца неуточненная	1,0	14,5	–13,5
I12.0	Гипертензивная болезнь с преимущественным поражением почек с почечной недостаточностью	0,7	10,2	–9,5
I25.0	Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь	47,7	56,6	–8,9
I73.9	Болезнь периферических сосудов неуточненная	0	8,2	–8,2
I42.9	Кардиомиопатия неуточненная	8,1	15,5	–7,4
I49.9	Нарушение ритма сердца неуточненное	2,9	8,2	–5,3
I62.9	Внутричерепное кровоизлияние (нетравматическое) неуточненное	3,2	7,7	–4,5

смертей, входящих в класс БСК, в России и США сопоставимы (в России среди мужчин 24,5%, в США 25,4%, среди женщин — 25,5 и 22% соответственно).

Всего на долю причин смертей, указанных в табл. 2–6, приходится 76,5% мужской смертности от БСК в России и 78,3% в США; 78,7 и 76,1% женской смертности в России и США соответственно. Обращает внимание, что общая доля причин смерти, которые в МКБ имеют четвертый знак кода «8» или «9» и сопровождаются «расшифровкой» «другие» и «неуточненные» болезни, составляет в РФ среди мужчин 31,6 и 29,1% среди женщин; в США — 33,3 и 31,8% соответственно. Если же учесть такие коды и рубрики МКБ, как «инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт» (код I64), «дегенерация миокарда» (код I51.5), «последствия инсульта, не уточненные как кровоизлияние или инфаркт мозга», «атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь» (код I25.1) и «атеросклеротическая болезнь сердца», то эти доли возрастут до 36,5, 39,6, 41,9 и 40,5% соответственно. Формулировки указанных рубрик не используются в клинической практике в качестве диагнозов при обращении за медицинской помощью или при выписке из стационара. Подобных формулировок нет в российских или американских клинических рекомендациях профессиональных сообществ.

Обсуждение

В качестве причин выявленных нами различий надо отметить следующие. Есть причины, которые с большой степенью вероятности по-разному кодируются в России и США. Например, повторный ИМ. Согласно правилам МКБ, данный код должен использоваться только в тех случаях, когда временной промежуток между первым и повторным ИМ не превышает 28 дней. В связи с тем что в США причины смертности кодируют специально обученные сотрудники, вероятно, этот промежуток времени контролируется более тщательно, чем в России.

Другой пример — «другие ЦВБ». С большой степенью вероятности можно предполагать, что значительная часть смертей, которые в России традиционно кодируются как ЦВБ, в США, как и в ряде других стран, регистрируются в других рубриках. Это в первую очередь касается болезни Альцгеймера. Показатель смертности в Российской Федерации вследствие болезни Альцгеймера в 2012 г. составил 0,26 на 100 тыс. населения, в США — 27,4. Смертность от болезни Альцгеймера многократно выше (чем в России) не только в США, но и во всех экономически развитых

Таблица 5. Причины, от которых смертность мужчин в России значительно выше, чем в США

Код	Диагноз	РФ	США	Различия
I25.1	Атеросклеротическая болезнь сердца	984,9	323,3	661,6
I67.2	Церебральный атеросклероз	346,1	1,5	344,6
I64	Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт	354,6	99	255,6
I25.9	Хроническая ИБС неуточненная	270,9	19,5	251,4
I25.2	Перенесенный в прошлом ИМ	174,8	0,2	174,6
I24.8	Другие формы острой ИБС	159,3	2,8	156,5
I25.8	Другие формы хронической ИБС	155,1	2,8	152,3
I63.9	Инфаркт мозга неуточненный	111,2	7,4	103,8
I70.9	Генерализованный и неуточненный атеросклероз	111,7	14,1	97,6
I63.5	Инфаркт мозга, вызванный неуточненной закупоркой или стенозом мозговых артерий	82,1	0,4	81,7
I67.8	Другие уточненные поражения сосудов мозга	70,7	1,3	69,4
I21.0	Острый трансмуральный инфаркт передней стенки левого желудочка	48,6	0	48,6
I42.6	Алкогольная кардиомиопатия	48,3	0,7	47,6

Таблица 6. Причины, от которых смертность женщин в России значительно выше, чем в США

Код	Диагноз	РФ	США	Различия
I25.1	Атеросклеротическая болезнь сердца	696,4	196,4	500
I67.2	Церебральный атеросклероз	308,8	1,6	307,2
I64	Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт	283,7	97,2	186,5
I25.9	Хроническая ИБС неуточненная	164	10,5	153,5
I70.9	Генерализованный и неуточненный атеросклероз	100,3	12,3	88,0
I25.8	Другие формы хронической ИБС	86,1	1,6	84,5
I63.9	Инфаркт мозга неуточненный	82,1	7	75,1
I25.2	Перенесенный в прошлом ИМ	63,3	0,1	63,2
I24.8	Другие формы острой ИБС	63	1,9	61,1
I63.5	Инфаркт мозга, вызванный неуточненной закупоркой или стенозом мозговых артерий	61,1	0,3	60,8
I67.8	Другие уточненные поражения сосудов мозга	60,2	1,2	59,0
I67.9	ЦВБ неуточненная	44,6	7,8	36,8
I51.5	Дегенерация миокарда	35,5	0,2	35,3

странах [3]. Именно болезнь Альцгеймера и сосудистые деменции кодируются как первопричина смерти в большинстве стран, в то время как в России принято клинические проявления этих заболеваний называть «атеросклерозом цереброваскулярных артерий», а в случае смерти кодировать в качестве первопричины смерти ЦВБ.

Совершенно очевидно, что в Российской Федерации имеется гиподиагностика деменции альцгеймеровского типа, связанная с недостаточной верификацией диагноза, для которой требуется использование специальных тестов и визуализирующих исследований при жизни, а при проведении патологоанатомического исследования — соответствующих знаний и «настороженности» патологоанатомов [4]. Влияние подходов к диагностике деменций на показатели смертности описано в исследовании S. Harris и соавт. [3]. В Великобритании в 2009 г. по сравнению с 2001 г. абсолютное число случаев смерти от «старческого» или «предстарческого слабоумия» уменьшилось на 36%, а число случаев смерти от болезни Альцгеймера возросло на 39%. Анализ показал, что в целом за период с 2001 по 2009 г. (если брать 3 причины смерти от деменций за 100%) доля смертей в результате сосудистых деменций составила 47,5%, старческих деменций — 34,8%, а от болезни Альцгеймера — 17,7%. Отмечается, что сосудистые и другие причины слабоумия могут существовать одновременно, и это обуславливает сложности в интерпретации данных на фоне не полностью решенных вопросов дифференциальной диагностики и изменяющейся клинической практики [5]. Учитывая, что в настоящее время не существует принципиальных различий в профилактике и лечении этих заболеваний, верификация диагноза влияет на нозологическую структуру смертности, но не на показатели общей смертности.

Другие причины различий связаны, вероятно, с организацией медицинской помощи, поскольку такие заболевания, как эндокардит, пороки сердца, аневризма аорты, ОИМ имеют более четкие диагностические критерии и требуют специальных методов диагностики. На это косвенно может указывать и то, что в США значительно чаще, чем в России, используются иные, чем приведенные в табл. 2, коды при указании первоначальной причины смерти. Это может быть обусловлено лучшей дифференциальной диагностикой, более частым использованием визуализирующих и инвазивных методов исследования. Можно предположить, что в России критически снижается уровень диагностического поиска у пожилых людей. Ранее мы обращали внимание на аналогичные различия в показателях смертности от рака толстой кишки и рака легкого [6]. В России большинство пожилых людей умирают дома [7]. И амбулаторно часто нет возможности выявить истинную причину смерти, особенно в сельской местности и районах с недостаточным ресурсным обеспечением. В то же время наличие хронической патологии в пожилом возрасте, наблюдение в поликлинике в связи с хроническими заболеваниями дает основание заполнить свидетельство о смерти в отсутствие патологоанатомического исследования. Таким образом, можно предположить, что различия по тем причинам смерти, которые требуют верификации диагноза с помощью современных методов диагностики, в старших возрастных группах обусловлены именно гиподиагностикой (вероятно, в первую очередь ИМ) [8]. Во-первых, с возрастом сокращается доля диагнозов,

полученных на основе вскрытий. Во-вторых, у пожилых чаще регистрируется множественная сочетанная патология, что затрудняет выбор первоначальной причины смерти.

При сопоставлении показателей смертности от нозологий, выделяемых 4-значным кодом, выявлено, что, несмотря на значительно более высокую смертность в России в целом от БСК по сравнению с США, по ряду причин, входящих в класс БСК, показатели смертности в США существенно выше, чем в России. Показатели от таких причин (см. табл. 5 и 6), как «ОИМ неуточненный», «остановка сердца неуточненная», «болезнь периферических сосудов неуточненная», «кардиомиопатия неуточненная», «болезнь сердца неуточненная», «атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь», «нарушение ритма сердца неуточненное» существенно выше. Это невозможно объяснить ничем другим, кроме как разными подходами к кодированию причин смерти, поскольку не существует клинических критериев для установления таких диагнозов. Можно предположить также с большой долей вероятности, что разные подходы к формулированию диагноза и кодированию причин смерти лежат в основе более высокой смертности в США от «застойной сердечной недостаточности (СН)». Традиционно в России СН при формулировании диагноза с целью указания причины госпитализации или смерти является осложнением основного заболевания. При этом в США СН вне зависимости от этиологии указывается как непосредственная причина госпитализации, обращения за медицинской помощью или смерти, выделяется в особый раздел при публикации ежегодных отчетов [9].

Более высокие показатели смертности от «неревматических поражений аортального клапана», но менее высокие показатели смертности от ревматических пороков сердца в США по сравнению с Россией можно объяснить разной распространенностью ревматических и неревматических (атеросклеротических) пороков. Атеросклеротический стеноз аортального клапана чаще регистрируется у лиц старше 50 лет, и, учитывая более высокую продолжительность жизни в США, можно предполагать более высокую распространенность атеросклеротического аортального стеноза в США. В то же время, согласно результатам эпидемиологических исследований, ревматические пороки чаще встречаются в развивающихся (по сравнению с экономически развитыми) странах [10, 11]. Можно предполагать, что современные хирургические и эндоваскулярные методы лечения пороков клапанов разной этиологии влияют на различия показателей смертности в России и США, но в настоящее время в мире исследований с целью оценки влияния на уровни популяционной смертности не проводилось.

Есть причины, по которым различия в показателях смертности, вероятно, обусловлены несколькими факторами. Например, «гипертензивная болезнь с преимущественным поражением почек и почечной недостаточностью». С одной стороны, вполне вероятно, что различия обусловлены разными подходами к кодированию. Поскольку в России смертность ниже, чем в США, только от «гипертензивной болезни с преимущественным поражением почек», от других форм гипертонической болезни в России смертность выше. С другой стороны, вполне вероятно, что различия могут быть обусловлены различиями в расовом составе населения (судя по публикациям в США, среди афроамериканцев гипертони-

ческая болезнь чаще регистрируется, чаще сопровождается осложнениями, при лечении реже удается достичь оптимальных показателей, и смертность среди афроамериканцев от этой формы гипертонической болезни почти в 2 раза выше, чем среди белых американцев) [9]. Однако это может быть только гипотезой, которую необходимо проверять в соответствующим образом организованных исследованиях. Только в таких исследованиях можно понять, почему в России смертность от таких причин, как «ЦВБ», «хроническая ИБС неуточненная», «другие формы хронической ИБС», значительно выше, чем в США [12].

Следует отметить значительно более высокую смертность в России по сравнению с США от «острого трансмурального инфаркта передней стенки миокарда» на фоне более высокой смертности в США от «ОИМ неуточненного». Этот и факт, описанный выше, на наш взгляд, показывают, что не всегда кодирование причин смерти не врачами, а специалистами, не имеющими медицинского образования, но обученными принципам кодирования в соответствии с правилами МКБ, приводит к лучшим результатам. Маловероятно, что врачи США в таком значительном числе случаев в качестве окончательного диагноза используют термин «неуточненный ИМ», поскольку в клинической практике случаи ИМ, при которых трудно определить локализацию очага некроза, встречаются редко при жизни, а при патологоанатомическом исследовании такие случаи можно отнести к казуистике.

Использование того или иного кода в качестве первоначальной причины смерти в значительной степени зависит от принятых в стране правил формулирования диагнозов (в том числе основного, сопутствующего и осложнений) и организации системы кодирования болезней. Так, хорошо известно, что осложнениями сахарного диабета (СД) является широкий спектр самых разных сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт, инсульт, сосудистая энцефалопатия, почечная недостаточность, атеросклероз сосудов нижних конечностей, микро- и макроангиопатии), которые фактически являются непосредственной причиной смерти. И в России традиционно эти причины регистрируются как первоначальная причина смерти, в то время как СД фигурирует как сопутствующее заболевание. В то же время правила МКБ предписывают именно СД указывать в качестве первоначальной причины смерти. Согласно результатам анализа свидетельств о смерти, доля СД в структуре смертности значительно изменяется в зависимости от применения правил МКБ-10 [13].

Нельзя не отметить некоторые другие спорные моменты трактовки «первоначальной причины» согласно МКБ. Если принять, что СД является первоначальной причиной смерти, то логичным кажется вопрос о тех случаях смерти, которые вызваны заболеваниями, тесно ассоциированными со злоупотреблением алкоголя. В большинстве случаев в России для таких причин смерти используют коды «алкогольная кардиомиопатия» и «другие формы острой ИБС». В многочисленных публикациях этот вопрос поднимался неоднократно [14–18], однако вклад алкоголя в высокие показатели смертности от БСК до сих пор остается предметом споров. Еще один пример. Осложнения ОИМ (код I23) в соответствии с правилами МКБ в статистике смертности не используются в качестве первоначальной причины смерти. В то же время, несмотря на то что аневризма сердца (код I25.3) по сути тоже является осложнением перенесенного ИМ, согласно прави-

лам МКБ, данная причина может указываться как «первоначальная причина смерти». Это только 2 примера, но таких спорных вопросов в МКБ достаточно много.

Такие не совсем корректные с точки зрения клинической кардиологии формулировки причины смерти (имеющиеся в МКБ), как «Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь», «Атеросклеротическая болезнь сердца» и «Хроническая ИБС неуточненная», в США изменены с помощью клинической модификации МКБ (в России клинической модификации нет). Например, вместо имеющейся в МКБ-10 рубрики I25.1 «Атеросклеротическая болезнь сердца» в клинической модификации МКБ (США) содержатся следующие формулировки, которые вполне понятны любому врачу:

I25.1 — Атеросклеротическое поражение нативной коронарной артерии;

I25.10 — Атеросклеротическое поражение нативной коронарной артерии без стенокардии;

I25.11 — Атеросклеротическое поражение нативной коронарной артерии с наличием стенокардии;

I25.110 — Атеросклеротическое поражение нативной коронарной артерии с нестабильной стенокардией;

I25.111 — Атеросклеротическое поражение нативной коронарной артерии с наличием стенокардии и спазмом;

I25.118 — Атеросклеротическое поражение нативной коронарной артерии с другими формами стенокардии;

I25.119 — Атеросклеротическое поражение нативной коронарной артерии с неуточненными формами стенокардии (<http://icdlist.com/icd-10/125>).

Однако наличие клинической модификации не «спасает» от неприемлемых с клинической точки зрения диагнозов. Несмотря на то что в клинической модификации МКБ США нет кода I25.0 («Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь»), СКС от этой причины в США выше, чем в России, в 1,2 раза и среди мужчин, и среди женщин. Казалось бы, благодаря клинической модификации, которая все разъясняет, такой код не должен использоваться. Вероятная причина в том, что в США врач устанавливает диагноз в привычных для него терминах с использованием общепринятых клинических классификаций, а затем специалисты в области статистики «подбирают» код в соответствии с принципами кодирования, изложенными в МКБ и заложенными в программное обеспечение. Таким образом, в статистике смертности появляется код, отсутствующий в клинических классификациях.

О проблемах с кодированием первоначальной причины смерти в России уже неоднократно писали специалисты из разных областей медицины [19–21] и демографии [22]. По данным Н.Н. Никулиной [21], во всех регионах, где проводился анализ, регистрируется значительное число смертей от «неопределенных и неуточненных» диагнозов, которые появляются именно при заполнении свидетельств о смерти вне стационаров, особенно для умерших пожилого возраста при наличии в анамнезе хронических БСК. Аналогичные данные представлены А.Е. Ивановой и соавт. [19], которые отмечают, что подобные диагнозы ставятся врачами «независимо от уровня их знаний о патогенезе заболевания, приведшего к смерти». С.А. Бойцов и И.В. Самородская [4], анализируя региональные различия по смертности от БСК, в 2015 г. также обращали внимание на то, что в настоящее

время в регионах, вероятно, имеется завышение показателей смертности от БСК, поскольку в значительной части случаев в качестве причин смерти используются диагнозы, которые невозможно интерпретировать с клинической точки зрения.

По мнению специалистов, участвующих в проведении круглого стола «Вклад болезней системы кровообращения в структуру общей смертности: вопросы и проблемы», прошедшего 11 мая 2016 г. в ГНИЦПМ в Москве, большинство «неопределенных и неуточненных» диагнозов, указанных в качестве первоначальных причин смерти, активно используются участковыми врачами, фельдшерами в сельской местности, в случаях смерти пожилых лиц без заболеваний с четко очерченной симптоматикой, не получавших лечение по поводу этих заболеваний и не обращавшихся за медицинской помощью в медицинские учреждения [12].

Но можно предположить, что это не только российская проблема. Результаты исследования, выполненного в Новой Зеландии, указывают, что большая часть смертей от ИБС регистрируется вне стационара среди лиц старшего возраста без клинических проявлений ИБС в предшествующий период жизни. Так, около 60% всех случаев смерти от ИБС происходят вне больницы, и более 50% умерших пациентов ранее не госпитализировались в связи с ИБС [24]. В исследовании показано, что использование разных подходов приводило к вариативности доли смертей от ИБС от 24–25% до 37–39%. Косвенно о том, что основная причина различий лежит в особенностях заполнения свидетельств о смерти, кодирования и выбора первоначальной причины смерти, может указывать то, что в США [9] общее упоминание БСК в свидетельствах о смерти составляет 54%. И эта цифра соответствует доле БСК как причине смерти в России (52% в 2000–2014 гг.).

Все изложенное приводит к проблемам сопоставимости данных о смертности от отдельных причин между разными

странами. И эти проблемы существуют очень давно. Еще в 2001 г. был опубликован аналитический обзор ВОЗ, в котором отмечалось, что различия по смертности от разных причин между Австрией, Испанией, Италией и Францией в определенной степени обусловлены именно разными подходами к определению (формулированию, кодированию) основной причины смерти [23]. В то же время согласование подходов к использованию правил МКБ значительно сокращает различия в показателях смертности от конкретных первоначальных причин смерти (например, ИБС в США и Японии) [24].

Таким образом, различия в показателях смертности от отдельных причин класса БСК в США и России связаны с целым рядом причин, из которых только часть обусловлена принципами организации медицинской помощи. Другая часть причин обусловлена несовершенством самой МКБ и правилами ее использования. Результаты нашего исследования показали, что:

1) существующие правила МКБ трактуются по-разному в разных странах и, соответственно, приводят к несопоставимости данных;

2) почти 40% случаев смерти, которые входят в класс БСК, и в России, и в США имеют четвертую цифру кода МКБ «8» или «9» и сопровождаются расшифровкой «другие» и «неуточненные» или формулировками заболеваний, которые не используются в клинической практике, их нет в российских или американских клинических рекомендациях профессиональных сообществ. Именно в силу перечисленных причин с кодированием и выбором первоначальной причины смерти сравнение показателей не позволяет сделать вывод или предположение о том, насколько финансирование, организация медицинской помощи и частота применения отдельных методов лечения влияют на различия в показателях смертности двух стран.

Сведения об авторах:

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

Бойцов С.А. – д.м.н., проф., директор Центра.

Самородская И.В. – д.м.н., проф., руков. лаборатории демографических аспектов здоровья населения.

Центр демографических исследований Российской экономической школы, Москва

Андреев Е.М. – вед.н.с. Центра.

E-mail: samor2000@yandex.ru

Information about the author:

National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Irina V. Samorodskaya – MD, professor.

E-mail: samor2000@yandex.ru

Литература/REFERENCES

1. Naseleniye Rossii 2013. Dvadsat' pervyy yezhegodnyy demograficheskiy doklad [The population of Russia 2013 The twenty-first annual demographic report] Ed. S.V. Zakharov. Moscow: Publishing House HSE 2015. p. 215. Russian (Население России 2013. Двадцать первый ежегодный демографический доклад. Ответственный редактор С.В. Захаров. М.: Изд. дом Высшей школы экономики 2015. С. 215).
2. Vatolina M.A., Samorodskaya I.V., Boitsov S.A. Fighters Mortality and years of life lost as a result of Alzheimer's disease in Russia. Psychiatry 2014;1:49–53. Russian (Ватолина М.А., Самородская И.В., Бойцов С.А. Потерянные годы жизни и смертность в результате болезни Альцгеймера в России. Психиатрия 2014; 1:49–53).
3. Stuart Harris, Davidson Ho, Julia Verne. Deaths from Alzheimer's disease, dementia and senility in England // National End of Life Care Intelligence Network 2010. [http://www.endoflifecare-intelligence.org.uk/resources/publications/deaths_from_alzheimers]

4. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V. High Cardiovascular Mortality in Russia: Are Approaches to Coding Causes of Death Adequate? *Cardiology* 2015;1:47–51. Russian (Бойцов С.А., Самородская И.В. Высокая смертность от БСК в России: адекватны ли подходы к кодированию причин смерти. *Кардиология* 2015;1:47–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.1.47-51>
5. Perkhov V.I., Gridnev O.V., Baluev E.E. Comparative Analysis of mortality and in hospital deaths of the population of from circulatory system. in the Russian Federation]. *Byulleten Sibirskogo Otdeleniya RAMN* 2010;30(2):139–143. Russian (Перхов В.И., Гриднев О.В., Балуев Е.Е. Сравнительный анализ смертности и госпитальной летальности населения Российской Федерации от болезней системы кровообращения. *Бюллетень СО РАМН* 2010;30(2):139–143).
6. Boytsov S.A., Nikulina N.N., Yakushin S.S. Sudden cardiac death among patients with CAD: prevalence, detectability, and problems of statistical manual. *Russian Cardiology Journal* 2011;2:59–64. Russian (Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ИБС: распространенность, выявляемость и проблемы статистического учета. *Российский кардиологический журнал* 2011;2:59–64).
7. Heart Disease and Stroke Statistics (2016) Update A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38–e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
8. Mirabel M., Tafflet M., Noël B. et al. Prevalence of Rheumatic Heart Disease in the Pacific: From Subclinical to Symptomatic Heart Valve Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(12):1500–1502. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.019.
9. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005–1011.
10. Resolution of the roundtable on the theme «The contribution of the circulatory system diseases in the structure of overall mortality: questions and problem» May 11, 2016, Moscow. *Prevention medicine* 2016;19(3):58–61. 10.17116/profmed.201619358-61. Russian (Резолюция круглого стола на тему «Вклад болезней системы кровообращения в структуру общей смертности: вопросы и проблемы» 11 мая 2016 г., Москва. *Профилактическая медицина* 2016;19(3):58–61. 10.17116/profmed.201619358-61).
11. Roshchin D.O., Sabgayda T.P., Evdokushina G.N. The problem of diabetes mellitus recording while diagnostics of death causes. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* 2012;27(5). Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/430/30/lang.ru>. Russian (Рощин Д.О., Сабгайда Т.П., Евдокущина Г.Н. Проблема учета наличия сахарного диабета при диагностике причин смерти. *Социальные аспекты здоровья населения. Информационно-аналитический вестник* 2012;27(5) / URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/430/27/lang.ru/>
12. Leon D.A., Shkolnikov V.M., McKee M. et al. Alcohol increases circulatory disease mortality in Russia: acute and chronic effects or misattribution of cause? *Intern J Epidemiol* 2010;39(5):1279–1290. DOI:10.1093/ije/dyq102.
13. McKee M., Britton A. The positive relationship between alcohol and heart disease in eastern Europe: potential physiological mechanisms. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1998;91:402–407.
14. McKee M., Shkolnikov V., Leon D.A. Alcohol is implicated in the fluctuations in cardiovascular diseases in Russia since the 1980s. *Ann Epidemiol* 2001;11:1–6.
15. Zaridze D., Maximovitch D., Lazarev A. et al. Alcohol poisoning is a main determinant of recent mortality trends in Russia: evidence from a detailed analysis of mortality statistics and autopsies. *Intern J Epidemiol* 2009;38:143–153.
16. Zaridze D., Lewington S., Boroda A. et al. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151000 adults. *Lancet* 2014;383:1465–1473.
17. Vaysman D.Sh. Analysis system of mortality statistics based on Medical Death Certificates and reliability of registration of causes of death. *Sotsialnye aspekty zdorov'ya naseleniya*. [Online scientific journal]. 2013;30(2). [cited 2014 Apr 18]. Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/465/30/lang.ru>. Russian (Вайсман Д.Ш. Система анализа статистики смертности по данным «Медицинских свидетельств о смерти» и достоверность регистрации причин смерти. *Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения»* 18.04.2013 г.)
18. Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Semyonov V.Y., Kakorina E.P. Nosologically and age-stratified mortality structure from cardiovascular diseases in the years 2006 and 2014. *Russian Journal of Cardiology* 2016;(6):7–14. DOI:10.15829/1560-4071-2016-6-7-14. Russian (Самородская И.В., Старинская М.А., Семёнов В.Ю., Какорина Е.П. Нозологическая и возрастная структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2014 годах. *Российский кардиологический журнал* 2016;6(134):6–10).
19. Ivanova A.E., Sabgayda T.P., Semenova V.G. et al. Faktory iskazheniya struktury prichin smerti trudosposobnogo naseleniya Rossii. *Elektronnyy nauchnyy zhurnal «Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya»* 2013;4(32) [<http://vestnik.mednet.ru/content/view/491/27/lang.ru/>] Russian (Иванова А.Е., Сабгайда Т.П., Семенова В.Г. и др. Факторы искажения структуры причин смерти трудоспособного населения России. *Электронный научный журнал Социальные аспекты здоровья населения* 2013;4(32).) [<http://vestnik.mednet.ru/content/view/491/27/lang.ru/>].
20. Vallin J., Andreev E.M., Meslé F., Shkolnikov V.M. Geographical diversity of cause-of-death trends in Russia. *Demographic Res* 2005;12:323–380.
21. Nikulina N.N. Serdechno-sosudistaya smertnost': analiz kachestva diagnostiki i statisticheskogo ucheta prichin smerti. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* 2011;1:91–6. Russian (Никулина Н.Н. Сердечно-сосудистая смертность: анализ качества диагностики и статистического учета причин смерти. *Саратовский науч-мед журн* 2011;1:91–96.)
22. Grey C., Jackson R., Schmidt M. et al. One in four major ischaemic heart disease events are fatal and 60% are pre-hospital deaths: a national data-linkage study (ANZACS-QI 8). *Eur Heart J* 2015;pii: ehv524. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv524>
23. Lozano R., Murray C.J.L., Lopez A.D., Toshi Satoh. Miscoding and misclassification of ischaemic heart disease mortality Global Programme on Evidence for Health Policy Working Paper No. 12 World Health Organization September 2001.
24. Saito I. Review of death certificate diagnosis of coronary heart disease and heart failure in Japan. *Nihon Koshu Eisei Zasshi* 2004;51(11):909–916.

Поступила 20.09.16 (Received 20.09.16)

Приложение

Стандартизованные коэффициенты смертности в возрасте 50 лет и старше от болезней системы кровообращения, соответствующие трехзначным рубрикам МКБ-10 в России в 2000—2014 гг. и в США в 1999—2013 гг.

Мужчины

Код	Причины смерти ранжированы по разности СКС между Россией и США	Россия	США	Разность	В % от итога
I	БСК в целом	4043,1	1272,0	2771,1	100
I25	Хроническая ИБС	1696,4	468,7	1227,7	44,3
I67	Другие ЦВБ	506,9	11,5	495,4	17,9
I63	Инфаркт мозга	282,1	11,9	270,2	9,7
I64	Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт	354,6	99,0	255,6	9,2
I24	Другие формы острой ИБС	187,5	5,3	182,1	6,6
I70	Атеросклероз	154,3	14,7	139,6	5,0
I61	Внутричерепное кровоизлияние	118,9	22,3	96,6	3,5
I22	Повторный ИМ	74,7	0,1	74,6	2,7
I42	Кардиомиопатия	88,4	38,7	49,8	1,8
I69	Последствия ЦВБ	68,4	24,0	44,4	1,6
I20	Стенокардия [грудная жаба]	43,3	0,3	43,0	1,6
I51	Осложнения и неточно обозначенные болезни сердца	47,6	16,9	30,7	1,1
I11	Гипертензивная болезнь с преимущественным поражением сердца	55,3	35,8	19,5	0,7
I60	Субарахноидальное кровоизлияние	14,2	4,0	10,2	0,4
I27	Другие формы легочно-сердечной недостаточности	12,8	5,2	7,6	0,3
I74	Эмболия и тромбоз артерий	5,1	0,8	4,3	0,2
I26	Легочная эмболия	12,6	8,5	4,0	0,1
I80	Флебит и тромбофлебит	5,2	2,8	2,4	0,1
I08	Поражения нескольких клапанов	2,8	0,9	1,9	0,1
I13	Гипертензивная болезнь с преимущественным поражением сердца и почек	6,1	4,3	1,7	0,1
I71	Аневризма и расслоение аорты	23,9	22,2	1,7	0,1
I15	Вторичная гипертензия	1,4	0	1,4	0,1
I28	Другие болезни легочных сосудов	1,4	0,1	1,4	0
I06	Ревматические болезни аортального клапана	1,4	0,1	1,3	0
I05	Ревматические болезни митрального клапана	2,4	1,4	1,0	0
I30	Острый перикардит	1,0	0	1,0	0
I99	Другие и неуточненные нарушения системы кровообращения	0,9	0,4	0,5	0
I82	Эмболия и тромбоз других вен	0,7	0,2	0,5	0
I33	Острый и подострый эндокардит	2,0	1,5	0,5	0
I40	Острый миокардит	0,5	0,1	0,4	0
I44	Предсердно-желудочковая [атриовентрикулярная] блокада и блокада левой ножки пучка	0,9	0,6	0,4	0
I09	Другие ревматические болезни сердца	0,7	0,4	0,3	0
I85	Варикозное расширение вен пищевода	0,5	0,2	0,3	0
I01	Ревматическая лихорадка с вовлечением сердца	0,2	0	0,2	0
I83	Варикозное расширение вен нижних конечностей	0,3	0,2	0,1	0
I31	Другие болезни перикарда	0,7	0,6	0,1	0
I84	Геморрой*	0,1	0	0,1	0
I36	Неревматические поражения трехстворчатого клапана	0,1	0	0,1	0
I37	Поражения клапана легочной артерии	0,1	0	0	0
I02	Ревматическая хорея	0	0	0	0
I81	Тромбоз portalной вены	0,1	0,1	0	0
I88	Неспецифический лимфаденит	0	0	0	0
I86	Варикозное расширение вен других локализаций	0	0	0	0
I00	Ревматическая лихорадка без упоминания о вовлечении сердца	0	0	0	0
I78	Болезни капилляров	0	0,1	0	0
I87	Другие поражения вен	0,1	0,2	0	0
I89	Другие неинфекционные болезни лимфатических сосудов и лимфатических узлов	0	0,1	–0,1	0
I07	Ревматические болезни трехстворчатого клапана	0,1	0,2	–0,2	0
I95	Гипотензия	0,1	0,4	–0,3	0
I72	Другие формы аневризмы	0,8	1,1	–0,3	0

Продолжение
Мужчины

Код	Причины смерти ранжированы по разности СКС между Россией и США	Россия	США	Разность	В % от итога
145	Другие нарушения проводимости	0,4	0,8	-0,3	0
147	Пароксизмальная тахикардия	0,4	1,0	-0,6	0
177	Другие поражения артерий и артериол	0,3	1,2	-0,9	0
134	Неревматические поражения митрального клапана	0,7	2,8	-2,1	-0,1
162	Другое нетравматическое внутримозговое кровоизлияние	8,2	12,9	-4,7	-0,2
110	Эссенциальная (первичная) гипертензия	11,4	17,1	-5,7	-0,2
138	Эндокардит, клапан не уточнен	0,1	6,2	-6,1	-0,2
149	Другие нарушения сердечного ритма	6,8	13,4	-6,6	-0,2
173	Другие болезни периферических сосудов	0,3	10,2	-9,9	-0,4
112	Гипертензивная болезнь с преимущественным поражением почек	1,4	13,2	-11,8	-0,4
148	Фибрилляция и трепетание предсердий	5,4	17,9	-12,5	-0,5
146	Остановка сердца	10,4	23,4	-13,0	-0,5
135	Неревматические поражения аортального клапана	2,5	21,3	-18,8	-0,7
150	СН	62,8	86,6	-23,9	-0,9
121	ОИМ	148,8	238,1	-89,3	-3,2

Женщины

Код	Причины смерти ранжированы по разности СКС между Россией и США	Россия	США	Разность	В % от итога
I	Болезни системы кровообращения в целом	2729,39	893,63	1835,75	100
125	Хроническая ИБС	1076,68	274,94	801,75	43,7
167	Другие ЦВБ	445,71	11,20	434,51	23,7
163	Инфаркт мозга	207,53	11,03	196,50	10,7
164	Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт	283,73	97,21	186,52	10,2
170	Атеросклероз	124,27	12,87	111,40	6,1
124	Другие формы острой ИБС	76,21	3,51	72,70	4,0
161	Внутримозговое кровоизлияние	80,12	19,04	61,08	3,3
151	Осложнения и неточно обозначенные болезни сердца	43,03	11,49	31,54	1,7
169	Последствия ЦВБ	48,63	21,41	27,22	1,5
122	Повторный ИМ	27,07	04	27,03	1,5
120	Стенокардия [грудная жаба]	22,80	0,30	22,50	1,2
111	Гипертензивная болезнь с преимущественным поражением сердца	45,87	31,15	14,72	0,8
142	Кардиомиопатия	28,45	19,56	8,89	0,5
160	Субарахноидальное кровоизлияние	9,52	6,06	3,46	0,2
108	Поражения нескольких клапанов	3,60	1,05	2,54	0,1
105	Ревматические болезни митрального клапана	4,59	2,26	2,34	0,1
180	Флебит и тромбофлебит	5,02	2,86	2,15	0,1
174	Эмболия и тромбоз артерий	2,48	0,88	1,61	0,1
113	Гипертензивная болезнь с преимущественным поражением сердца и почек	4,83	3,53	1,29	0,1
115	Вторичная гипертензия	1,09	01	1,08	0,1
128	Другие болезни легочных сосудов	0,73	06	0,67	0
106	Ревматические болезни аортального клапана	0,71	0,11	0,61	0
130	Острый перикардит	0,50	04	0,46	0
182	Эмболия и тромбоз других вен	0,62	0,21	0,41	0
199	Другие и неуточненные нарушения системы кровообращения	0,68	0,31	0,37	0
183	Варикозное расширение вен нижних конечностей	0,44	0,15	0,30	0
101	Ревматическая лихорадка с вовлечением сердца	0,21	02	0,19	0
109	Другие ревматические болезни сердца	0,94	0,78	0,16	0
140	Острый миокардит	0,23	0,10	0,13	0
185	Варикозное расширение вен пищевода	0,22	09	0,13	0
137	Поражения клапана легочной артерии	05	01	04	0

Продолжение
Женщины

Код	Причины смерти ранжированы по разности СКС между Россией и США	Россия	США	Разность	В % от итога
I84	Геморрой*	04	01	03	0
I36	Неревматические поражения трехстворчатого клапана	05	02	03	0
I02	Ревматическая хорея	02	00	02	0
I00	Ревматическая лихорадка без упоминания о вовлечении сердца	03	02	01	0
I86	Варикозное расширение вен других локализаций	03	02	01	0
I88	Неспецифический лимфаденит	01	00	00	0
I81	Тромбоз портальной вены	07	09	-01	0
I33	Острый и подострый эндокардит	0,90	0,92	-02	0
I78	Болезни капилляров	03	05	-03	0
I87	Другие поражения вен	0,13	0,15	-03	0
I89	Другие неинфекционные болезни лимфатических сосудов и лимфатических узлов	02	08	-06	0
I31	Другие болезни перикарда	0,31	0,46	-0,15	0
I44	Предсердно-желудочковая [атриовентрикулярная] блокада и блокада левой ножки пучка	0,29	0,51	-0,22	0
I95	Гипотензия	06	0,29	-0,23	0
I72	Другие формы аневризмы	0,25	0,52	-0,26	0
I07	Ревматические болезни трехстворчатого клапана	08	0,34	-0,27	0
I45	Другие нарушения проводимости	0,24	0,54	-0,30	0
I47	Пароксизмальная тахикардия	0,23	0,60	-0,37	0
I26	Легочная эмболия	7,30	8,16	-0,86	0
I77	Другие поражения артерий и артериол	0,15	1,03	-0,88	0
I27	Другие формы легочно-сердечной недостаточности	5,64	6,86	-1,22	-0,1
I34	Неревматические поражения митрального клапана	0,61	3,18	-2,57	-0,1
I71	Аневризма и расслоение аорты	7,39	10,70	-3,31	-0,2
I49	Другие нарушения сердечного ритма	5,18	9,83	-4,65	-0,3
I62	Другое нетравматическое внутричерепное кровоизлияние	4,87	9,52	-4,65	-0,3
I38	Эндокардит, клапан не уточнен	05	6,01	-5,96	-0,3
I73	Другие болезни периферических сосудов	0,13	8,25	-8,12	-0,4
I10	Эссенциальная (первичная) гипертензия	10,24	18,64	-8,39	-0,5
I12	Гипертензивная болезнь с преимущественным поражением почек	1,10	10,50	-9,40	-0,5
I46	Остановка сердца	3,84	16,84	-13,00	-0,7
I48	Фибрилляция и трепетание предсердий	3,91	17,75	-13,84	-0,8
I35	Неревматические поражения аортального клапана	1,44	16,82	-15,39	-0,8
I50	СН	40,39	70,30	-29,91	-1,6
I21	ОИМ	83,98	142,36	-58,39	-3,2

Примечание. * В современной версии МКБ отнесен к Другим болезням кишечника, код K64

Пятилетняя динамика основных клинических симптомов у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией в России по сравнению с другими странами (регистр CLARIFY)

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.17-22>

С.А. ШАЛЬНОВА, Р.Г. ОГАНОВ от имени участников регистра CLARIFY

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Шальнова С.А. E-mail: svetlanashalnova@yandex.ru

Завершился международный проспективный регистр CLARIFY (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease) больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), который объединил данные амбулаторных больных стабильной ИБС из 45 стран, в том числе из России. Цель публикации — анализ частоты стабильной стенокардии, выявляемой в регистре CLARIFY в течение 5 лет наблюдения в сравнении с данными Европы и остальных стран мира, участниц регистра. **Материал и методы.** Исследование проводилось по единому протоколу. Всего российские врачи включили в регистр 2249 пациентов со стабильной ИБС. **Результаты.** За пятилетний период наблюдения в России частота стенокардии снизилась на 21,5%. В Европе и в других странах — на 40% и 44% соответственно. Доля лиц с частотой сердечных сокращений (ЧСС) < 60 уд/мин в начале наблюдения в нашей стране была 17,4% по сравнению с европейскими и другими странами 25,4 и 23,4% соответственно. В конце 5-го наблюдения этот показатель был практически одинаков как в России, так и в других странах. Отмечено значительное увеличение доли больных стенокардией, достигших уровня ЧСС < 70 уд/мин к концу 5-го года наблюдения в России, тогда как в Европе и других странах ответ на пульсурежающую терапию был значительно скромнее. Возможно, это произошло в том числе и за счет улучшения терапии наших больных. Например, ивабрадин к концу периода наблюдения назначался в 2 раза чаще, чем в начале. Регистр CLARIFY позволил оценить риск возникновения осложнений у больных стабильной ИБС на фоне обычной терапии. Оказалось, что российские больные умирают достоверно реже, чем европейские ($p < 0,03$); не было получено достоверных различий между Россией и Европой по частоте сердечно-сосудистой смертности и развития фатального и нефатального инфаркта миокарда и инсульта. **Заключение.** Таким образом, результаты регистра CLARIFY показали, что постоянное наблюдение за больными ИБС позволило снизить частоту болевого синдрома при стабильной ИБС с 75 до 58%, лишь 26,6% больных не достигли ЧСС 70 уд/мин. За 5 лет наблюдения смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди российских больных не отличалась от остальных стран-участниц и смертность от всех причин была достоверно ниже, чем в странах Европы (относительный риск 0,83, $p < 0,05$).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, Регистр CLARIFY, лечение.

Five Year Dynamics of Main Clinical Symptoms in Patients With Ischemic Heart Disease in Russia in Comparison With Other Countries (the CLARIFY Registry)

S.A. SHALNOVA, R.G. OGANOV on behalf of the participants CLARIFY Registry

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.17-22>

National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Contact information: Shalnova S.A. E-mail: svetlanashalnova@yandex.ru

The CLARIFY register (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease) combined data of outpatients with stable coronary artery disease (CAD) from 45 countries including Russia. Purpose of this publication was to analyze dynamics of stable angina during 5 years of follow up in the Russian CLARIFY cohort compared with cohorts of patients from European and non-European countries. **Material and methods.** Number of patients recruited in Russia was 2249. **Results.** During 5 years of observation proportion of angina decreased by 65.5, 39.5 and 37.0% in Russia, European and non-European countries, respectively. Proportion of patients with heart rate (HR) < 60 bpm at the beginning of observation was 17.4, 25.4 and 23.4% in Russia, European and non-European countries, respectively. By the end of 5 years there was a significant increase in the proportion of patients with HR < 70 bpm in Russia, while in Europe and other countries response to HR reducing therapy was much more modest. Perhaps this was due to improved treatment of patients recruited in Russia, for example, ivabradine at the end of the observation period was prescribed two times more than in the beginning. Patients from Russia had significantly lower all cause mortality compared with patients recruited in European countries ($p < 0.03$); no significant differences were observed between Russian and European cohorts in cardiovascular mortality and rates of fatal and non-fatal myocardial infarction and stroke. **Conclusion.** Results of the CLARIFY register showed that continuous monitoring of patients with (annual visit and telephone contact between visits) was associated with reduction of angina in stable coronary artery disease from 75 to 58%. Only 26.6% of patients did not reach HR of 70 bpm. During 5 years of follow up mortality from cardiovascular diseases among patients from Russia did not differ from that among patients from non-European countries and was significantly lower than among patients from Europe (RR = 0.83, $p < 0.05$).

Key words: coronary heart disease; stable angina; CLARIFY register; treatment.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) как причина инвалидности и смертности в мире изучается давно и глубоко, как в клинике, так и в наблюдательных исследованиях. Стабильная ИБС часто сопровождается стенокардией, которая представляет собой кли-

нический синдром, проявляющийся чувством дискомфорта или болью в грудной клетке сжимающего, давящего характера, которая локализуется чаще всего за грудиной и может иррадиировать в левую руку, шею, нижнюю челюсть, эпигастральную область.

Стенокардия чаще всего обусловлена преходящей ишемией миокарда, основой которой служит несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по коронарным артериям. Патоморфологическим субстратом стено-

© Коллектив авторов, 2017

© Кардиология, 2017

Kardiologia 2017; 1: 17—22

кардии практически всегда являются атеросклеротические сужения коронарных артерий [1].

В Европейских рекомендациях от 2013 г. указаны две главные цели лечения: облегчение симптомов стенокардии или устранение болевого синдрома и предотвращение сердечно-сосудистых осложнений — ССО (снижение риска их развития) [2]. В первом случае рекомендуется применять препараты, снижающие нагрузку на сердце и потребность миокарда в кислороде и улучшающие перфузию миокарда, а также реваскуляризацию миокарда и изменение образа жизни. Во втором — использование препаратов с доказанным снижением риска развития ССО [3, 4].

При болевом синдроме терапию считают эффективной, если удается полностью устранить болевой синдром или перевести больных в I функциональный класс при наличии хорошего качества жизни. Исследования реальной практики и регистры служат основным источником данных для оценки эффективности лечения больных со стабильной стенокардией [5–7]. Мы уже обсуждали особенности, присущие российской практике ведения больных ИБС, которая характеризуется высокой частотой болевого синдрома: 75% в России против 20% в Европе [8].

Частота сердечных сокращений (ЧСС) является специфическим маркером продолжительности жизни, отражающим состояние метаболизма [9]. Замедление ЧСС улучшает баланс между обеспечением и потребностью миокарда в кислороде у больных стенокардией и существенно снижает риск развития ССО и смерти. В национальных и международных рекомендациях по лечению больных со стабильной стенокардией указывается на необходимость достижения оптимальной ЧСС, равной 55–60 уд/мин [1, 2]. Действительно, в настоящее время установлено, что пациенты с ЧСС ≥ 70 уд/мин имеют более высокий риск развития ССО по сравнению с пациентами, у которых ЧСС менее 70 уд/мин [10, 11]. Более того, есть доказательства, что клинические преимущества тесно связаны с величиной снижения ЧСС [12].

Цель настоящего исследования — анализ частоты развития стабильной стенокардии, выявляемой в регистре CLARIFY в течение 5 лет наблюдения, в сравнении с данными Европы и остальных стран мира, участниц регистра.

Материал и методы

CLARIFY, или всемирный регистр больных стабильной ИБС (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease), является международным проспективным наблюдательным когортным исследованием с участием амбулаторных больных стабильной ИБС, которое было проведено с 2009 по 2015 г. В регистр включались больные из 45 стран мира по единому протоколу [13]. В России отобраны 43 территории, в которых на базе поликлиник кардиологи и терапевты последовательно приглашали по 10–15 пациентов в соответствии с критериями включения и исключения. Набор больных осуществлялся в период с октября 2009 г. по апрель 2010 г.

Критерии включения: документированный инфаркт миокарда (ИМ) (более 3 мес назад); коронарный стеноз более 50% по данным коронарографии; боль в грудной клетке при наличии ишемических изменений на электрокардиограмме при пробе с физической нагрузкой, стресс-эхокардиографией или визуализацией миокарда; аортокоронарное шунтирование (АКШ) или чрескожное коронарное вмешательство — ЧКВ (более 3 мес назад).

Критерии исключения: госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний — ССЗ (включая реваскуляризацию) в течение последних 3 мес; плановая реваскуляризация; препятствия для участия пациента в регистре (5 лет наблюдения); ограниченное сотрудничество; недееспособность; тяжелые заболевания, кроме ССЗ; онкологические заболевания; наркомания; тяжелая сердечная недостаточность; клапанные пороки.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено Национальным этическим комитетом. Все участники подписывали информированное согласие. Регистр CLARIFY зарегистрирован в ISRCTN registry of clinical trials № ISRCTN43070564.

Согласно протоколу регистрировались фатальные и нефатальные конечные точки. Больные приглашались на обследование ежегодно в течение 5 лет, и между визитами осуществлялся телефонный контакт. Фатальные случаи включали сердечно-сосудистую смерть: фатальный ИМ, внезапная смерть и другие случаи смерти от ССЗ (фатальный инсульт, сердечная недостаточность, разрыв аневризмы, тромбоэмболия легочной артерии, кардиологические исследования, операции), смерть от всех заболеваний, кроме ССЗ, и сердечно-сосудистая заболеваемость (госпитализация по поводу ИМ, в том числе повторного), нестабильная стенокардия, развитие или прогрессирование сердечной недостаточности, коронарная реваскуляризация, нефатальный инсульт и другие исходы и процедуры.

Всего российские врачи включили в регистр 2249 пациентов со стабильной ИБС. Сравнение проводили с аналогичными выборками, полученными в Европе, за исключением России (16 048 пациентов), и в остальных странах мира, также без России (30 425 пациентов).

Результаты

Средний возраст российских больных в начале исследования составил $59,6 \pm 8,7$ года, в Европе и других странах мира, кроме Европы, больные были несколько старше и их средний возраст составил $64 \pm 10,5$ и $64,1 \pm 10,5$ года соответственно ($p < 0,001$). На рис. 1 представлена динамика частоты развития болевого синдрома у больных ИБС. За пятилетний период наблюдения во всех странах выявлялось снижение распространенности стенокардии.

В России отмечено снижение частоты развития стенокардии с 75,3% от числа всех больных ИБС, включенных в начале исследования, до 57,7% после окончания, что составило 21,5%. В Европе и в других странах частота развития болевого синдрома уменьшилась с 20 до 12% и с 18 до 10,2% соответственно, и градиент составил 40% и 44%. Кроме того, произошло некоторое уменьшение выраженности симптомов стенокардии. Доля больных с высокими функциональными классами (ФК) по канадской классификации перемещалась в более низкие градации ФК. Так, в начале исследования было всего 15,9% больных с I ФК, II ФК имели 58,7% и четверть больных имела III–IV ФК, тогда как при окончании регистра доля больных с I ФК составляла 22,7%, со II ФК — 63,6% и III–IV — 13,8% (табл. 1).

Следует отметить, что столь выраженной динамики ФК, как в России, в остальных странах не наблюдается. Доля лиц с I ФК тоже уменьшается с 26,6 до 21% в Европе и с 32,8 до 27% среди остальных стран-участниц регистра. Доля больных с III–IV ФК практически не изменилась, соответственно несколько увеличился процент больных со II ФК. Таким образом, за 5 лет наблюдения у российских больных ИБС частота развития стенокардии

достоверно снизилась. Полученные различия могли бы быть объяснены характером лекарственной терапии (рис. 2).

Однако выраженных различий в применении медикаментозных препаратов между странами не выявлено. Вместе с тем в России достоверно чаще стали использовать ивабрадин (кораксан, «Сервье»), частота применения которого выросла с 19,6 до 39,8%. В Европе и во всей когорте такого увеличения не найдено — с 34,1 до 39,8% и с 21,8 до 27,7% соответственно. Увеличилась частота использования и других антиангинальных препаратов (нитраты). Кроме того, в России несколько чаще использовали β -адреноблокаторы: на 5-м визите 83,1% в России против 80,8 и 75,8% соответственно в Европе и других странах.

Одной из целей регистра являлось изучение роли ЧСС в практике ведения больных. Оказалось, что динамика ЧСС в России несколько отличается от других стран. Средние характеристики ЧСС исходно различались несуществен-

но, хотя достоверно, из-за большого числа наблюдений $70,9 \pm 10,5$ уд/мин по сравнению с $69,1 \pm 10,6$ уд/мин в Европе и $69,6 \pm 11$ уд/мин в других странах. Доля лиц с ЧСС меньше и равной 60 уд/мин в нашей стране исходно была весьма невысока по сравнению с европейскими и другими странами — 17,4% против 25,4 и 23,4% соответственно (рис. 3).

За время наблюдения в нашей стране отмечено значительное увеличение доли лиц, достигших целевого уровня, с 1-го до 4-го визита с небольшим понижением на 5-м визите, тогда как в Европе и других странах ответ на пульсурежающую терапию был значительно скромнее, также с понижением, но большим, чем в России, доли достигающих целевых значений на 5-м визите. Несколько иная картина наблюдается при анализе достижения ЧСС >70 уд/мин (см. табл. 1).

Исходно в России зарегистрировано 48,5% больных с ЧСС ≤ 70 уд/мин по сравнению с 53,3 и 51,2% в Европе и других странах

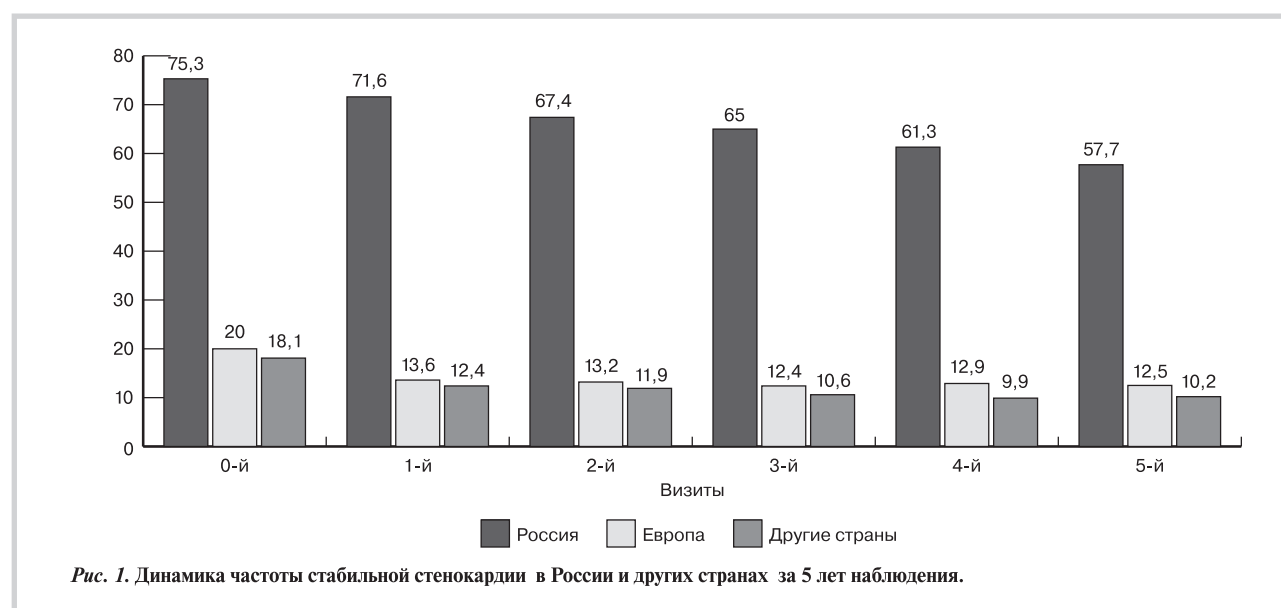


Рис. 1. Динамика частоты стабильной стенокардии в России и других странах за 5 лет наблюдения.

Таблица 1. Частота развития стабильной стенокардии и динамика функциональных классов в России, странах Европы и мира (без России)

ФК стенокардии	Визит											
	0-й		1-й		2-й		3-й		4-й		5-й	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Россия	1716	75,3	1577	71,6	1434	67,4	1338	65,0	1231	61,3	1125	57,7
I	272	15,9	320	20,3	297	20,7	291	21,7	281	22,8	255	22,7
II	1007	58,7	984	62,4	900	62,8	828	61,9	783	63,6	715	63,6
III	428	24,9	263	16,7	232	16,2	211	15,8	162	13,2	154	13,7
IV	9	0,5	10	0,6	5	0,3	8	0,6	5	0,4	1	0,1
Европа	3203	20,0	2057	13,6	1862	13,2	1605	12,4	1398	12,3	1266	12,5
I	853	26,6	525	25,5	476	25,6	394	24,5	293	21	266	21
II	1759	54,9	1170	56,9	1040	55,9	903	56,3	848	60,7	758	59,9
III	562	17,6	350	17	328	17,6	296	18,4	249	17,8	230	18,2
IV	18	0,9	12	0,6	17	0,9	112	0,7	6	0,4	11	0,9
Остальные страны	5496	18,1	3514	12,4	3010	11,4	2570	10,6	2163	9,9	2032	10,2
I	1791	32,8	1142	32,5	948	31,5	774	30,2	575	26,6	551	27,1
II	2827	51,4	1838	52,3	1583	52,6	1389	54,1	1246	57,7	1150	56,7
III	808	14,7	494	14,1	445	14,8	376	14,6	326	15,1	309	15,2
IV	69	1,3	37	1,1	32	1,1	28	1,1	14	0,6	20	1

Примечание. ФК — функциональный класс.

соответственно. Однако на 5-м визите доля достигших целевого уровня распределилась иначе: Россия — 73,4%, Европа — 63,9%, другие страны — 60,1%.

Наблюдение за конечными точками (фатальными и нефатальными), результаты которого представлены на рис. 4 и 5, выполненное после коррекции на пол и возраст, показало, что нестабильная стенокардия, госпитализация по поводу ССЗ, в частности, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и АКШ в анамнезе в России были выявлены более чем в 2 раза чаще по сравнению с Европой (референсная категория), напротив, ЧКВ выполнялись почти на 20% реже.

За время наблюдения нефатальные случаи ИМ и инсульта регистрировались в России с такой же частотой, что и в Европе.

Важно отметить, что в России больные умирали на 16% реже ($p=0,03$), чем в Европе. Остальные показатели достоверно не различались между Россией и Европой.

Обсуждение

Как показали результаты сравнения исходных данных регистра, частота развития стабильной стенокардии колеблется от 17% в странах Северной и Западной Европы, 17% в Канаде, Австралии и Великобритании — 17%, в Восточной Азии — 15% до 78% в России и Украине [14]. Вместе с тем различия по структуре ФК стабильной стенокардии между странами не столь велики. Стабильная стенокардия I ФК в нашей стране встречалась у 15,9% больных, II ФК — у 58,7%, III ФК — у 24,9%, и наконец, VI ФК — у 0,5%, тогда как в Европе —

у 26,6, 54,9, 17,6 и 0,9% больных соответственно. Следует отметить, что в нашей стране значительно уменьшилась частота стенокардии за годы наблюдения, и если существенной динамики ФК за 5 лет наблюдения в странах Европы и мира не отмечалось, то в России уменьшилась доля пациентов с III ФК и увеличилась доля больных с I ФК. Иными словами, наблюдалась положительная динамика не только в снижении и частоты развития болевого синдрома, но и уменьшении его интенсивности. Можно предположить, что важную роль сыграло снижение ЧСС в когорте российских больных. Так, доля больных с ЧСС ≤ 70 уд/мин составила к 5-му визиту 73,4% при исходных 48,5% по сравнению с 63,9 и 60,1% при исходных 53,3 и 51,2% в Европе и других странах соответственно. Возможно, на это повлияли предпочтения в лекарственной терапии. В регистре отмечены существенные вариации в использовании β -адреноблокаторов в различных географических регионах.

Наиболее часто β -адреноблокаторы использовали в России и Украине (87%), в странах Ближнего Востока (87%) и в Европе (за исключением Великобритании) (77%). Отмечены некоторые региональные предпочтения в использовании того или иного препарата. Так, бисопролол доминировал в Европе, России, Украине и странах Ближнего Востока, а метопролол — в Индии, а также Центральной и Южной Америке [15]. В то же время средние дозы β -адреноблокаторов во всем регистре, как показали М. Tendera и соавт., в основном не превышает половины рекомендуемой дозы [15].

По-видимому, выявленные Ю.А. Карповым дозовые характеристики β -адреноблокаторов у больных ИБС еще в

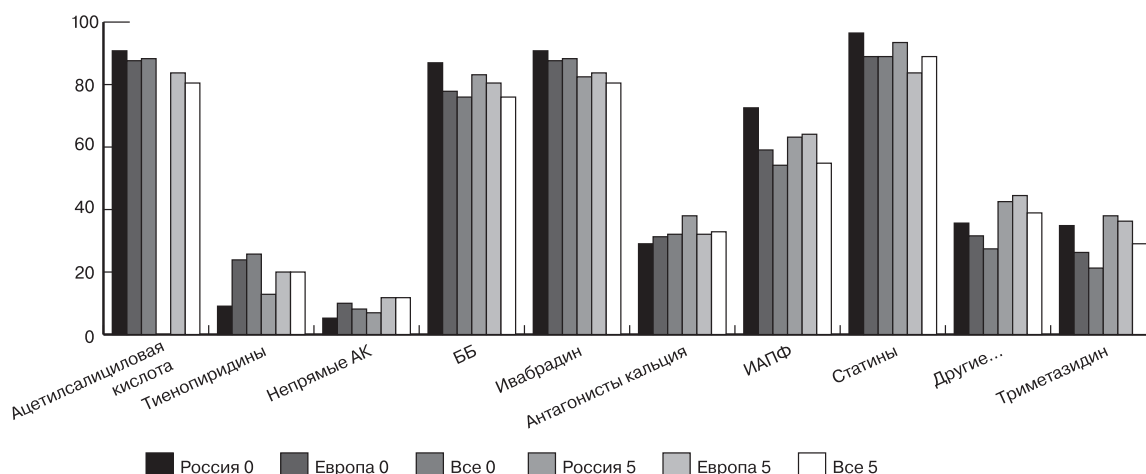
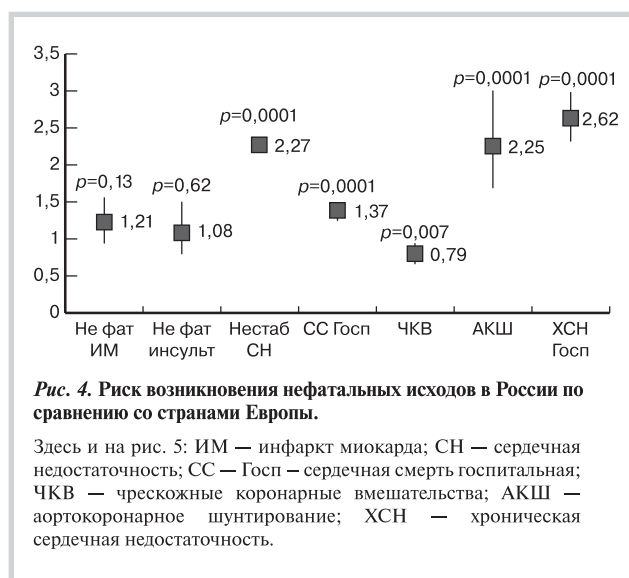
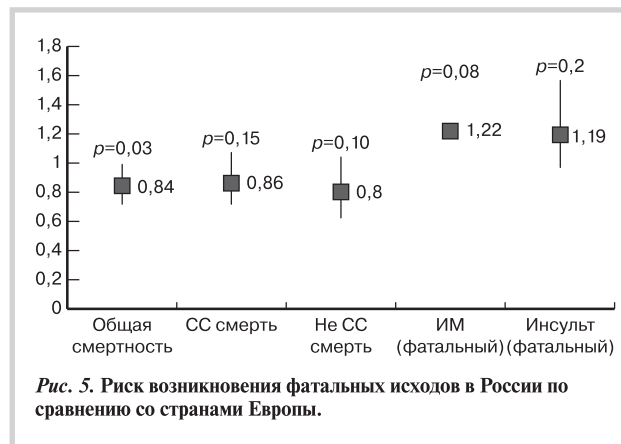
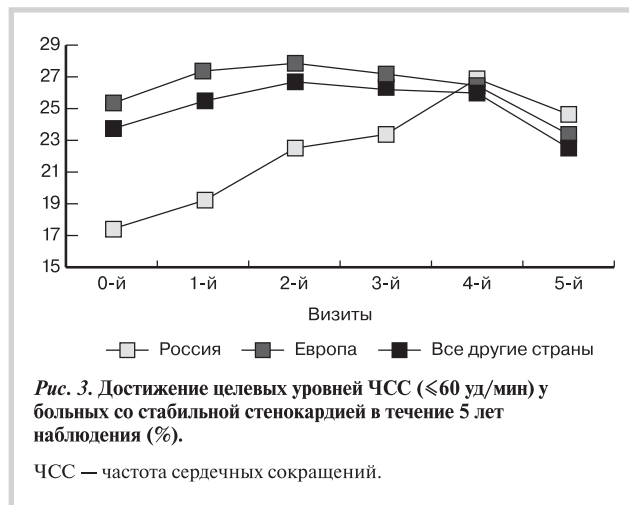


Рис. 2. Динамика назначений лекарственных средств за 5 лет наблюдения в России, Европе и других странах мира.

Россия 0, Европа 0, Все 0 — начальный визит; Россия 5, Европа 5, Все 5 — последний визит; АК — антагонисты кальция; ББ — β -адреноблокаторы; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; Непрямые АК — непрямыми антикоагулянты.

Таблица 2. Достижение ЧСС ≥ 70 уд/мин у больных стабильной стенокардией в России и других странах в течение 5 лет наблюдения

Страна	Визит					
	0-й	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Россия	832 (48,5)	913 (57,9)	922 (64,3)	878 (65,6)	867 (70,4)	826 (73,4)
Европа	1708 (53,3)	1209 (58,8)	1151 (61,8)	973 (60,6)	893 (63,9)	809 (63,9)
Все остальные	2814 (51,2)	1992 (56,7)	1773 (58,9)	1513 (58,9)	1307 (60,4)	1221 (60,1)



увеличения частоты назначения ивабрадина в нашей стране, можно отметить увеличения числа назначений антагонистов кальция.

Следует подчеркнуть, что ивабрадин, благодаря уникальному механизму действия, уменьшает риск первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть+ИМ+СН) у пациентов с ИБС и симптомами ишемии на 24%. Этот эффект еще более выражен у пациентов с ЧСС >70 уд/мин: уменьшение риска составляет 31% [17], что, на наш взгляд, уместно упомянуть при возможном объяснении меньшей смертности наших больных по сравнению с Европой, полученной в регистре.

Таким образом, результаты регистра CLARIFY показали, что постоянное наблюдение за больными ИБС (ежегодный визит и телефонный контакт между визитами) позволило снизить частоту болевого синдрома при стабильной ИБС с 75 до 58%, при этом лишь 26,6% больных не достигли ЧСС 70 уд/мин.

За 5 лет наблюдения смертность от ССЗ участвовавших в исследовании больных из России не отличалась от аналогичного показателя в странах-участниках и смертность от всех причин была достоверно ниже, чем в странах Европы (относительный риск 0,83; $p < 0,05$).

Благодарности:

Участникам исследования CLARIFY: за неоценимый вклад в проведение исследования.

Оргкомитету CLARIFY.

Компании Сервье за поддержку в проведении исследования.

Сведения об авторах:

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

Шальнова С.А. - д.м.н., проф., руков. отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний.

Оганов Р.Г. - д.м.н., проф., акад. РАН, руков. отдела коморбидных состояний.

E-mail: svetlanashalnova@yandex.ru

Information about the author:

National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Svetlana A. Shalnova - MD, professor.

E-mail: svetlanashalnova@yandex.ru

Литература/REFERENCES

1. Russian guidelines «Management of stable angina». VNOK, Moscow, 2009. Russian (Российские рекомендации «Диагностика и лечение стабильной стенокардии». ВНОК, Москва, 2009).
2. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehd296
3. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Impact of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention on long-term cardiovascular end points in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE Trial). Am J Cardiol 2009;104:1–4.
4. Palaniswamy C., Aronow W.S. Treatment of stable angina pectoris. Am J Ther 2011;18(5):138–e152.
5. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Participants of the RECORD Registry. The Acute Coronary Syndrome without ST elevation in Russian Hospitals: Comparison of RECORD-2 and RECORD Registry Data. Kardiologiya 2012;10:9–16). Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST в практике российских стационаров: сравнительные данные регистров РЕКОРД-2 и РЕКОРД. Кардиология 2012;10:9–16).
6. Tolpygina S.N., Polyanskaya Yu.N., Martsevich S.Yu. Treatment of patients with chronic ischemic heart disease in real clinical practice according to the data from PROGNOS IBS register (part 1). Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(2):138–142. Russian (Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС» (часть 1). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(2):138–142).
7. Martsevich S.Yu., Semenova Yu.V., Kutishenko N.P., et al. Assessment of patients compliance for ambulatory institutions visit and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrom, by the LIS-3 registry. Russian J Cardiology 2016;6(134):55–60. Russian (Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияние на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3. Российский кардиологический журнал 2016;6(134):55–60).
8. Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg Ph.G., Ford I. Participants of Clarify registry. Coronary artery disease in Russia. Today's reality evidenced by international Clarify registry. Kardiologiya 2013;8(53):28–33. Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд И. от имени участников регистра CLARIFY. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. Кардиология 2013;53(8):28–33).
9. Levine H.J. Rest heart rate and life expectancy. J Am Coll Cardiol 1997;30:1104–1106 (1997).
10. Ho J.E., Bittner V., Demicco D.A. et al. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease (data from the Treating to New Targets [TNT] trial). Am J Cardiol 2010;105:905–111.
11. Rambhi S., Gao P., Teo K. et al. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease. An analysis of ONTARGET/TRANSCEND. Circulation 2011;122(Suppl.) A12667.
12. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of betablocker dose? J Am Coll Cardiol 2012;59:1938–1945.
13. Steg P.G. Heart rate management in coronary artery disease: the CLARIFY registry. Eur Heart J 2009;11(suppl D):D13–D18.
14. Ferrari R., Ford I., Greenlaw N. et al.; CLARIFY Registry Investigators. Geographical variations in the prevalence and management of cardiovascular risk factors in outpatients with CAD: Data from the contemporary CLARIFY registry. Eur J Prev Cardiol 2015;22(8):1056–1065. doi: 10.1177/2047487314547652
15. Tendera M., Fox K., Ferrari R. et al. Inadequate Heart Rate Control Despite Widespread Use of Beta-Blockers in Outpatients With Stable CAD: Findings From the International Prospective CLARIFY Registry. Int J Cardiol 2014;176(1):119–124.
16. Karpov Yu.A., Deev A.D. The program ALTERNATIVA — investigation of antianginal efficacy and tolerability of Coraxan (ivabradine) and assessment of quality of life in patients with stable angina: results of an epidemiology stage. Kardiologiya 2008;5:30–35. Russian (Карпов Ю.А., Деев А.Д. Программа АЛЬТЕРНАТИВА — исследование антиангинальной активности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа. Кардиология 2008;5:30–35).
17. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tendera M., Robertson M., Ferrari R. BEAUTIFUL Investigators. Relationship between Procorolan treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J. 2009; 30: 2337-2345./ Фокс К., Форд И., Тендера М., Робертсон М., Феррари Р. Участники исследования BEAUTIFUL. Взаимосвязь терапии Кораксаном и сердечно-сосудистыми последствиями у пациентов с заболеваниями коронарных артерий и систолической дисфункцией ЛЖ и лимитирующей стенокардией: анализ подгруппы в рамках рандомизированного контролируемого исследования BEAUTIFUL. Европейский журнал «Сердце», 2009; 30: 2337-2345.

Поступила 23.09.16 (Received 23.09.16)

Эффективность домашних физических тренировок и приверженность к лечению у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.23-29>

С.А. ПОМЕШКИНА, Е.Б. ЛОКТИОНОВА, Н.В. АРХИПОВА, О.Л. БАРБАРАШ

ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

Контактная информация: Помешкина С.А. E-mail: swetlana.sap2@mail.ru

Цель исследования. Оценка эффективности домашних физических тренировок (ФТ) амбулаторного этапа реабилитации и влияние их на приверженность к лечению пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию (КШ). **Материал и методы.** Через 1 мес после КШ (после окончания санаторного этапа реабилитации) 112 пациентов (все мужчины) рандомизированы на 3 сопоставимые по основным анамнестическим и исходным клинико-функциональным показателям группы: группа с контролируемым в условиях медицинского учреждения велотренировками (ВТ), группа пациентов с домашними тренировками (ДТ) в виде дозированной ходьбы (ДХ) и группа контроля (наблюдение пациента только у кардиолога по месту жительства). Оценивали состояние больных через 1, 4 мес и 1 год после КШ. **Результаты.** Доказано, что наибольший эффект в отношении толерантности к физической нагрузке (ТФН), модификации таких факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, как курение, повышенная масса тела, дислипидемия, и приверженности к медикаментозной терапии проявился у пациентов с использованием ВТ в течение 3 мес после КШ. Самые низкие ТФН и приверженность к немедикаментозной и медикаментозной терапии отмечены у пациентов без использования в схеме реабилитации физической нагрузки. Промежуточное положение занимают пациенты с использованием в течение 3 мес после КШ домашних физических тренировок в виде ДХ. Эффекты влияния трехмесячных ФТ нивелируются к одному году наблюдения. **Заключение.** Домашние ФТ умеренной интенсивности безопасны, легко выполнимы и доступны для большого числа больных, однако они менее эффективны, чем контролируемые ВТ. Эффекты реабилитации кратковременны.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, домашние физические тренировки, реабилитация, дозированная ходьба, велотренировки.

Efficacy of Home-Based Exercise Training and Adherence to Therapy in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.23-29>

S.A. POMESHKINA, E.B. LOKTIONOVA, N.V. ARKHIPOVA, O.L. BARBARASH

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Contact information: Pomeshkina S.A. E-mail: swetlana.sap2@mail.ru

Aim: to assess efficacy of home-based exercise training (HBET) at outpatient stage of cardiac rehabilitation and its impact on adherence to treatment in patients after coronary artery bypass grafting (CABG). **Material and methods.** In 1 month after CABG 112 male patients (after completion of rehabilitation program in the sanatorium) were distributed to 3 groups with comparable demographic, clinical, and functional parameters: group 1 — patients fulfilling supervised cycling training program (SCTP), group 2 — patients subjected to home-based exercise training (HBET) with defined walking sessions (WS), and the control group of usual care without exercise training. Patients were examined 1, 4 months and 1 year after CABG. **Results.** Three months SCTP was most efficient relative to improvement of exercise tolerance (ET), modification of cardiovascular risk factors (smoking, obesity, dyslipidemia), and of adherence to medical therapy. Lowest ET and worst adherence to medical and non-medical therapies were found in the group of usual care without exercise training. The intermediate position was occupied by patients subjected to HBET and WS. Effects of 3 months of HBET diminished by 1 year of follow-up. **Conclusion.** HBET of moderate intensity appeared to be safe, easily workable and affordable training program for patients after CABG. However, it was less effective, compared with SCTP. Moreover, effects of this rehabilitation program were transitory.

Key words: coronary artery bypass grafting; home-based exercise training; rehabilitation; walking sessions; supervised cycling training program

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются серьезной медико-социальной проблемой, поскольку приводят к высокой инвалидизации и смертности населения. За 2002—2011 гг. отмечено снижение смертности от болезней системы кровообращения во всех субъектах Российской Федерации [1]. Закономерным итогом улучшения качества и своевременности хирургического лечения больных ССЗ является увеличение числа пациентов трудоспособного возраста, подвергшихся коронарному шунтированию (КШ). В связи с этим оказание высокотехнологической специализированной кардиохирургической помощи неизбежно должно сопровождаться этапом послеоперационной реабилитации, главный итог которого заключается в возвращении к жизни и труду полноценного члена общества.

Однако несмотря на доказанную эффективность кардиологической реабилитации [2], только немногие (менее 32% пациентов во всем мире) получают эту жизненно важную медицинскую помощь. В нашей стране ситуация еще более сложная. По результатам международного многоцентрового исследования EUROASPIRE III, в котором принимали участие 22 страны европейского региона, менее 3% российских пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) проходят курс восстановительного лечения, и этот результат оказался самым плохим среди всех стран-участниц [3].

Проблема отсутствия эффективных программ реабилитации относится не только к пациентам, проживающим в городах и селах, в которых отсутствуют реабилитационные центры, но и к пациентам, проживающим на территориях, где эти центры существуют. Основные причины неучастия пациентов в реабилитационных программах — отсутствие желания посещать реабилитационный центр; проблемы, связанные с транспортом, и другие [4].

© Коллектив авторов, 2017

© Кардиология, 2017

Kardiologiia 2017; 1: 23—29

Итогом этого у пациента после КШ являются низкие показатели качества жизни, нежелание возвращаться к труду и, соответственно, высокий уровень послеоперационной инвалидности [5].

Таким образом, программы реабилитации должны быть максимально удобными и доступными для пациента. Решение данной проблемы возможно с помощью проведения физических домашних тренировок (ДТ), что позволит включить большее число пациентов в программу физической реабилитации, существенно повысить ее доступность. Однако до сих пор отсутствуют убедительные данные об эффективности и безопасности такого вида реабилитации.

Цель исследования состояла в оценке эффективности и влияния ДТ амбулаторного этапа реабилитации на приверженность к лечению у пациентов, подвергшихся КШ.

Материал и методы

Обследованы 112 мужчин с ИБС, подвергшихся КШ в ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в 2012 г. Средний возраст пациентов составил $56,4 \pm 6,2$ года. Всем больным выполнялось плановое КШ в условиях искусственного кровообращения. Исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались больные с неполной реваскуляризацией миокарда, с приступами стенокардии, с низкой (менее 50 Вт) толерантностью к физической нагрузке (ТФН), с артериальной гипертензией (АГ) с уровнем диастолического артериального давления (АД) выше 100 мм рт.ст., со сложными нарушениями ритма и проводимости (пароксизмальной тахикардией, мерцательной аритмией, политопными и групповыми желудочковыми экстрасистолами, атриовентрикулярной блокадой II–III степени), с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III, IV функционального класса (ФК), с подострым течением хронических неспецифических заболеваний легких, послеоперационным тромбозом нижних конечностей, с разнообразными неврологическими нарушениями, которые могли бы препятствовать проведению велотренировок (ВТ).

Все пациенты прошли стационарный (10–12 дней) и санаторный (18 дней) этапы восстановительного лечения. На санаторном этапе реабилитации пациенты получали базис-

ную медикаментозную терапию, лечебную гимнастику, дозированную ходьбу, сушевоздушные углекислые ванны, массаж, психотерапию, посещали занятия школы здоровья. Всем больным при окончании санаторного этапа реабилитации представлена информация об оптимальном двигательном режиме, питании, образе жизни и лекарственной терапии.

После окончания санаторного этапа реабилитации (через 1 мес после КШ) пациенты были рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел на 3 сопоставимые по основным анамнестическим и исходным клинико-функциональным показателям группы (табл. 1): группа пациентов с контролируемыми ВТ ($n=35$), группа пациентов с ДТ ($n=36$) и группа сравнения ($n=41$) — в этой группе больные получали только медикаментозную терапию и выполняли рекомендации по двигательной активности, представленные при выписке из санатория.

Отказались от участия в исследовании по семейным обстоятельствам 7 (8%) пациентов, попавших при рандомизации в группы с контролируемыми и ДТ.

Всем пациентам на амбулаторном этапе реабилитации назначали статины, антиагрегантную терапию, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β -адреноблокаторы, при необходимости — антагонисты медленных кальциевых каналов, диуретики. Оценивали состояние больных через 1 и 4 мес, а также через 1 год после КШ.

Пациентам группы с ВТ на амбулаторном этапе реабилитации на базе ФГБНУ НИИ КПССЗ проводили ВТ, используя велотренажер фирмы «Kettler». ВТ начинали с 35–36-го дня после операции и проводили с использованием индивидуально контролируемого метода в положении больного сидя [6]. Процедура тренировки состояла из подготовительного, основного и заключительного периодов. В подготовительный и заключительный периоды проводилось педалирование без включения нагрузки по 5 мин. Мощность основного периода определяли по данным велоэргометрической пробы как 50% от мощности пороговой нагрузки. При адекватной реакции сердечно-сосудистой системы мощность тренирующей нагрузки повышали на 10 Вт до достижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) 50–75% от пиковой (максимально достигнутой во время проведения нагрузочного теста). ВТ проводили 3 раза в неделю в течение 3 мес в утренние часы, не ранее чем через 2 ч после еды. Продолжительность основного периода первой процедуры составляла 5 мин, затем ее увеличивали каждый день на 5 мин и доводили до 30 мин. ВТ проводили под контролем АД и ЧСС. В дни, когда ВТ не проводили, рекомендовали самостоятельные тренировки в виде дозированной ходьбы (ДХ) с той же тренирующей мощ-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных сравниваемых групп

Показатель	Группа с ВТ ($n=35$)	Группа с ДТ ($n=36$)	Группа сравнения ($n=41$)	p
Возраст, годы	57 (51; 59)	56 (50; 58)	56 (51; 57)	$\geq 0,05$
Постинфарктный кардиосклероз	29 (85)	29 (83)	34 (82)	$\geq 0,05$
Сахарный диабет	5 (15)	5 (16)	5 (13)	$\geq 0,05$
Артериальная гипертензия	27 (79)	29 (83)	31 (76)	$\geq 0,05$
Длительность ИБС, годы	3 (1; 7)	3 (2; 8)	3 (2; 7)	$\geq 0,05$
Средний ФК ХСН по NYHA	$2,0 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,4$	$\geq 0,05$
ФВ ЛЖ, %	$55,7 \pm 3,8$	$55,0 \pm 5,4$	$54,5 \pm 4,9$	$\geq 0,05$
Среднее число шунтов	3 (2; 3)	3 (2; 3)	3 (2; 3)	$\geq 0,05$

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), если не указано другое. ВТ — велотренировки; ДТ — домашние тренировки; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

ностью в отсутствие нежелательных явлений и при хорошей переносимости физической нагрузки.

Пациентам группы с ДТ ($n=36$) рекомендовали ДХ с частотой не менее 3 раз в неделю. Оптимальный темп ходьбы определяли для каждого пациента после велоэргометрии (ВЭМ) по формуле: $P=0,042X + 0,15Y + 65,5$, где X — пороговая мощность нагрузки (кгм/мин); Y — ЧСС на высоте нагрузки. За величину X принимали мощность последней ступени нагрузки, если больной выполнял ее не менее 1 мин в отсутствие признаков непереносимости. В случае, если выполнение нагрузки последней ступени продолжалось менее 1 мин, в качестве величины X использовали мощность предыдущей ступени. После выхода из дома сначала рекомендовалось пройти не менее 100 м более медленным темпом, на 10—20 шагов в минуту медленнее темпа ходьбы, который в настоящее время осваивается, а затем перейти на осваиваемый темп. Закончить ходьбу рекомендовалось более медленным темпом. Продолжительность основного периода первой процедуры составляла 5 мин, затем увеличивалась каждый день на 5 мин и доводилась до 30 мин. Целевой считали ЧСС в интервале 50—75% порогового пульса по данным ВЭМ. Оптимальный темп ходьбы пациенты контролировали с помощью шагомера. Контроль за выполнением ДТ осуществлялся с помощью телефонных визитов с периодичностью 1 раз в месяц, во время визитов выясняли выполнение рекомендаций по физическим нагрузкам и их переносимость. Пациенты группы сравнения с рекомендациями по ФН (выполнение аэробных физических тренировок (ФТ) средней интенсивности и длительностью по 30 мин ≥ 3 раза в неделю) наблюдались в лечебных учреждениях по месту жительства.

Всем пациентам через 1 мес (перед началом ФТ амбулаторного этапа), через 4 мес (после их окончания) и через 1 год после КШ проводили комплексное обследование. Оценивали клиническое состояние пациента, включавшее оценку наличия и степени выраженности коронарной недостаточности, ХСН, наличие модифицируемых факторов риска (ФР), проводили исследования уровня липидов в крови; эхокардиографию (ЭхоКГ), ТФН определяли при помощи ВЭМ без отмены лекарственной терапии, качество жизни определяли при помощи опросника SF 36. Через 1 год после КШ оценивали клиническое состояние с регистрацией первичных конечных точек. В качестве анализируемых первичных конечных точек были выбраны случаи повторных атеротромботических осложнений: инфаркт миокарда (ИМ), эпизоды нестабильной стенокардии, ишемический инсульт, летальные исходы.

Для статистического анализа использовали компьютерное программное обеспечение Statistica 6.0. Гипотезу о нормальном распределении проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Для каждой из непрерывных величин, имевших нормальное распределение, приведены среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Для величин с ненормальным распределением результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й процентиль; 75-й процентиль). Анализ таблиц сопряженности проводили с использованием критерия Пирсона (χ^2). Сравнение 3 групп выполняли с использованием критерия Крускала—Уоллиса, парное сравнение групп — с помощью теста Манна—Уитни с применением поправки Бонферрони.

Для оценки динамики параметров использовали критерий Вилкоксона. Статистически значимыми признавали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В течение года ни у одного из пациентов не отмечено ИМ, нарушения мозгового кровообращения, смертельных исходов, увеличения ФК ХСН. В сравниваемых группах не выявлено различий по числу госпитализаций в связи с прогрессированием ИБС. В группе с контролируемыми в медицинском учреждении ВТ один пациент был госпитализирован в связи с прогрессирующей стенокардией, однако по результатам ВЭМ, суточного мониторинга электрокардиограммы (СМ ЭКГ) ишемических изменений у данного пациента выявлено не было, что позволило расценить его как пациента низкого риска по шкале GRACE. В группе пациентов с ДТ также была отмечена одна госпитализация в связи с прогрессирующей стенокардией, и одна — по поводу впервые возникшей фибрилляции предсердий. Из группы пациентов без ВТ у 2 развилась прогрессирующая стенокардия, у 1 из них проведена коронарошунтография с последующим стентированием коронарной артерии.

При анализе результатов ЭхоКГ через 4 мес после КШ отмечалась положительная динамика фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ): в группе пациентов с ВТ — с $55,7 \pm 3,8$ до $62,2 \pm 3,9\%$ ($p=0,01$), в группе с ДТ — с $55,0 \pm 5,4$ до $61,0 \pm 5,7\%$ ($p=0,03$) и в группе сравнения — с $54,5 \pm 4,9$ до $58,9 \pm 5,7\%$ ($p=0,04$). У пациентов с контролируемыми ВТ и ДТ динамика этого показателя была более выраженной. Однако различий в сравниваемых группах не было. Через 1 год после КШ достоверных изменений внутрисердечных гемодинамических показателей во всех группах не отмечалось и различий между сравниваемыми группами также не выявлено.

При оценке влияния различных видов реабилитации на показатели ТФН по результатам ВЭМ оказалось, что у пациентов, перенесших КШ, данный показатель через 4 мес после КШ также увеличился во всех 3 группах. У пациентов с ВТ — с $82,7 \pm 16,3$ до $108,8 \pm 19,2$ Вт ($p=0,01$), в группе пациентов с ДТ — с $81,4 \pm 17,5$ до $99,0 \pm 15,3$ Вт ($p=0,03$), в группе сравнения — с $83,1 \pm 16,3$ до $96,3 \pm 12,7$ Вт ($p=0,04$). Однако у пациентов с ВТ через 4 мес данный показатель был достоверно выше (на 12%), чем у пациентов группы сравнения ($p=0,04$). У пациентов с ДТ отмечалась только тенденция к более высокой ТФН через 4 мес после КШ по сравнению с пациентами группы сравнения ($p=0,06$). Через 1 год после КШ статистически значимых изменений ТФН по сравнению с показателями через 4 мес во всех группах не отмечалось: у пациентов с ВТ ТФН изменилась со $108,8 \pm 19,2$ до $100,8 \pm 19,6$ Вт, в группе с ДТ — с $99,0 \pm 15,3$ до $103,1 \pm 14,2$ Вт, в группе сравнения — с $96,3 \pm 12,7$ до $102,4 \pm 16,4$ Вт. Таким образом, через 1 год различия по ТФН между группами с различными видами реабилитации нивелировались.

При оценке динамики выраженности модифицируемых кардиоваскулярных ФР установлено, что число курящих пациентов снизилось достоверно только в группе занимающихся ВТ в условиях амбулаторного реабилитационного центра — с 45 до 28% ($p=0,02$). В группе занимающихся ДТ отмечалась лишь тенденция к снижению количества курящих пациентов (с 46 до

33%; $p=0,05$). В группе пациентов без ВТ только 3 отказались от курения после операции (с 48 до 39%; $p=0,21$).

Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) в течение года после КШ имел тенденцию к уменьшению только в группе пациентов с ВТ ($p=0,05$). А в группах с ДТ и сравнения этот показатель имел тенденцию к увеличению, причем более выраженную в группе сравнения. Через 1 год после КШ данный показатель в группе с ВТ был достоверно ниже (рис. 1), чем в группе сравнения ($p=0,04$).

Среднее значение окружности талии после КШ в группе с ВТ статистически значимо не изменилось (с $98,5 \pm 11,3$ до $98,0 \pm 10,9$ см), а в группе с ДТ и без ВТ отмечалась тенденция к его увеличению (с $97,0 \pm 10,2$ до $99,0 \pm 11,6$ см и с $97,5 \pm 11,1$ до $11,0 \pm 11,7$ см соответственно).

Морфологической основой стенокардии является атеросклероз коронарных артерий. Даже при успешной реваскуляризации пациентам необходимо постоянное лечение с целью предотвращения прогрессирования атеросклероза и развития тромбоза. При оценке влияния различных видов реабилитации на показатели липидного статуса у пациентов, перенесших КШ, оказалось, что через 4 мес после КШ такие показатели, как общий холестерин (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), достоверно снизились во всех 3 группах, однако более выражено в группах с ВТ и ДТ (табл. 2).

Так, у пациентов с ВТ уровень ХС уменьшился на 21%, в группе с ДТ на 18%, а в группе сравнения только на 14%. Через 4 мес в группе с ВТ уровни ХС были достоверно более низкими, чем в группе сравнения, а по сравнению с группой с ДТ достоверных различий не отмечалось. Содержание ХС ЛНП более выражено снизилось в группе пациентов, занимавшихся ВТ (на 28%), чем у пациентов с ДТ и в группе сравнения (на 24 и 25% соответственно), однако достоверных различий в сравниваемых группах не отмечалось. Через 1 год после КШ отмечалась тенденция к повышению уровней общего ХС и ХС ЛНП во всех 3 группах, и различия между группами нивелировались. Уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) увеличился через 4 мес только у пациентов в группе с контролируемым ВТ (на 26%). В группе с ДТ отмечалась лишь тенденция к его увеличению (на 11%). При этом в группе сравнения данный показатель не изменился. Через 4 мес достоверно лучшие результаты были также в группе с ВТ в сравнении с группой сравнения, а в сравнении с группой с ДТ достоверных различий не отмечалось. Через 1 год различия между группами нивелировались.

При оценке приверженности к медикаментозной терапии до начала амбулаторного этапа реабилитации практически

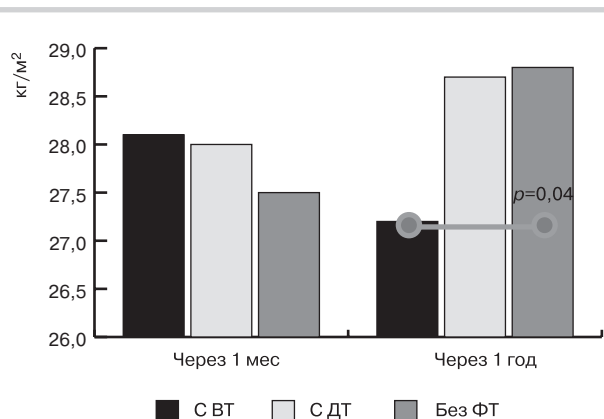


Рис. 1. Постоперационная динамика ИМТ пациентов, подвергшихся КШ, на фоне различных методов реабилитации.

ИМТ — индекс массы тела; КШ — коронарное шунтирование; ВТ — велотренировки; ДТ — домашние тренировки.

все пациенты принимали β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), анти-тромботические препараты, статины, что, безусловно, связано с пребыванием пациентов в стационарном реабилитационном отделении.

Через 4 мес после операции в группе пациентов с ВТ уменьшилось число принимавших β -адреноблокаторы (с 97 до 82%; $p=0,005$), анти-тромботические препараты (с 100 до 88%; $p=0,0004$), статины (с 97 до 82%; $p=0,0005$). Число пациентов, принимавших ингибиторы АПФ/БРА, осталось на прежнем уровне. В группе с ДТ также статистически значимо уменьшилось число пациентов, принимающих β -адреноблокаторы (с 97 до 84%; $p=0,001$), анти-тромботические препараты (с 97 до 88%; $p=0,01$), статины (с 9 до 80%; $p=0,001$). Число пациентов, принимавших ингибиторы АПФ/БРА, уменьшилось незначительно — с 77 до 73%. В группе без ФТ отмечалось еще более выраженное уменьшение числа пациентов, принимавших β -адреноблокаторы (с 100 до 70%; $p=0,00001$), анти-тромботические препараты (с 100 до 71%; $p=0,00001$), статины (с 98 до 65%; $p=0,00001$). Количество пациентов, принимавших ингибиторы АПФ/БРА, также имело тенденцию к снижению (с 75 до 66%; $p=0,12$). Необходимо отметить, что через 4 мес после КШ в группе как с ВТ, так и с ДТ, число пациентов, принимавших статины ($p=0,007$ и $p=0,02$ соответственно), анти-тромбо-

Таблица 2. Динамика липидного статуса в течение года после КШ в зависимости от программы реабилитации

Показатель	Группа с ВТ (n=35)			Группа с ДТ (n=36)			Группа сравнения (n=41)			P
	1 мес (1)	4 мес (2)	1 год (3)	1 мес (4)	4 мес (5)	1 год (6)	1 мес (7)	4 мес (8)	1 год (9)	
Общий ХС, ммоль/л	5,3 $\pm$ 1,0	4,18 $\pm$ 1,0	4,75 $\pm$ 1,2	5,2 $\pm$ 1,3	4,28 $\pm$ 0,8	4,61 $\pm$ 0,9	5,4 $\pm$ 1,4	4,66 $\pm$ 0,8	4,86 $\pm$ 1,2	$p_{1-3}=0,01$ $p_{4-5}=0,01$ $p_{2-8}=0,04$ $p_{7-8}=0,04$
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2 $\pm$ 0,96	2,30 $\pm$ 0,6	2,62 $\pm$ 1,0	2,9 $\pm$ 0,8	2,2 $\pm$ 0,7	2,74 $\pm$ 0,9	3,2 $\pm$ 1,06	2,4 $\pm$ 0,86	2,73 $\pm$ 0,95	$p_{1-2}=0,01$ $p_{4-5}=0,04$ $p_{7-8}=0,04$
ХС ЛВП, ммоль/л	0,99 $\pm$ 0,2	1,34 $\pm$ 0,3	1,34 $\pm$ 0,40	1,01 $\pm$ 0,3	1,14 $\pm$ 0,31	1,16 $\pm$ 0,37	1,07 $\pm$ 0,3	1,12 $\pm$ 0,2	1,18 $\pm$ 0,32	$p_{1-2}=0,02$ $p_{2-8}=0,04$

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$. ХС — холестерин; ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; КШ — коронарное шунтирование; ВТ — велотренировки; ДТ — домашние тренировки.

тические препараты ($p=0,003$ и $p=0,003$ соответственно), β -адреноблокаторы ($p=0,01$ и $p=0,04$ соответственно), было достоверно больше, чем в группе пациентов без ФТ.

Через 1 год после КШ во всех 3 группах число пациентов, принимавших препараты основных групп, статистически значимо не изменилось по сравнению с результатами через 4 мес. Однако в группе без ФТ отмечалась тенденция к уменьшению числа пациентов, принимавших ацетилсалициловую кислоту (АСК) и статины. В группе с ДТ отмечалась тенденция к уменьшению числа пациентов, принимавших только АСК. У пациентов с ВТ такой тенденции не отмечалось. Кроме того, в группах с ВТ и ДТ было статистически значимо больше пациентов, принимавших АСК и статины, чем у пациентов, не занимавшихся ФТ (рис. 2).

Одной из целей любой реабилитационной программы является сохранение приверженности пациента к активному образу жизни и после завершения контролируемого амбулаторного этапа реабилитации. В связи с этим через 1 год после КШ была проведена оценка приверженности пациентов к выполнению ФТ. Оказалось, что в группе с ВТ 28% пациентов продолжали заниматься ФТ в виде ВТ или ДХ, в группе с ДТ только 9%, а в группе сравнения таких пациентов не было.

Не отмечено ни одного случая осложнений или отказа пациента от предложенной программы физической реабилитации.

Обсуждение

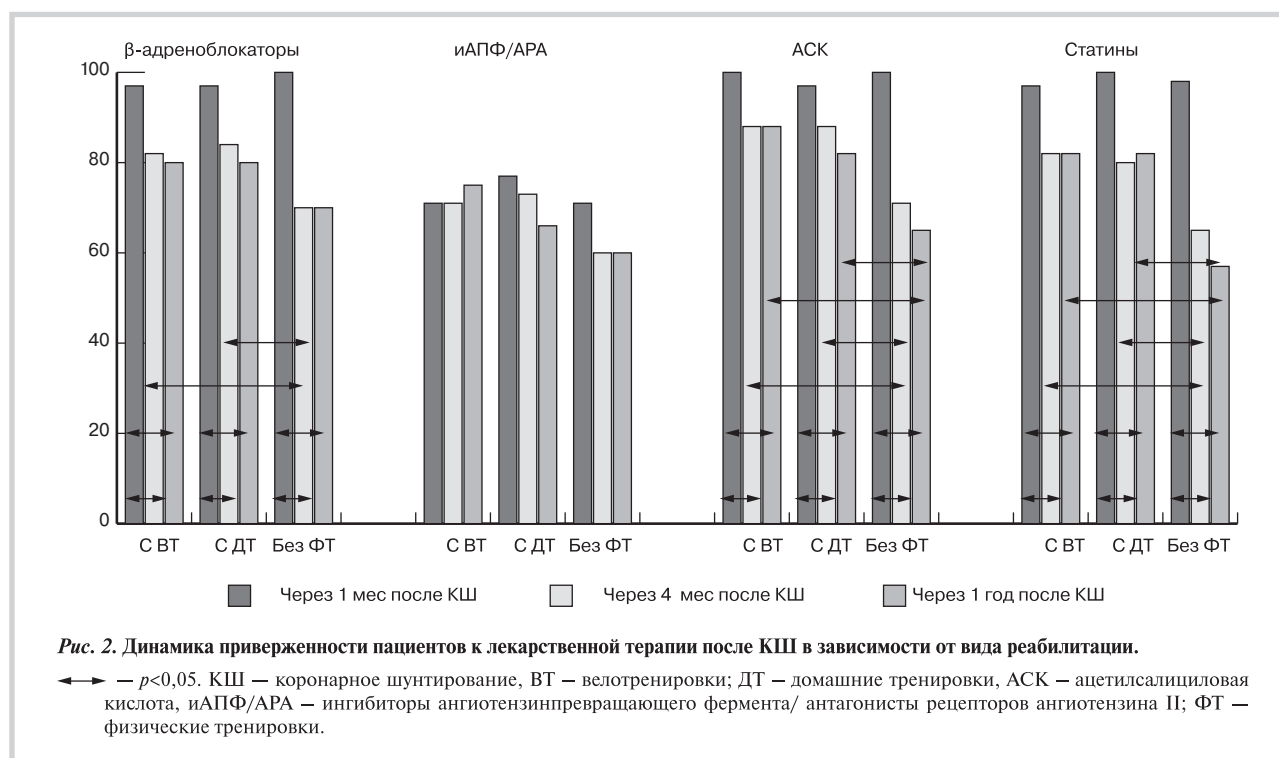
Низкая приверженность к выполнению врачебных назначений и рекомендаций является основным барьером на пути успешного лечения. По данным литературы, каждый четвертый пациент не придерживается предписанной лечащим врачом терапии [7]. Очевидно, что недостаточная приверженность может иметь серьезные и дорогостоящие последствия. Доказано, что она является причиной значительного количества смертель-

ных исходов при ССЗ [8]. Для пациентов, подвергшихся КШ, также доказана важность соблюдения рекомендаций врача как по приему лекарственных препаратов, так и по немедикаментозному контролю ФР развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В исследовании REACH показано, что несоблюдение пациентами после КШ рекомендаций врача ассоциировалось с более чем в 2 раза высоким риском развития ИМ и смертельного исхода в течение 1 года после проведения КШ [9].

Реабилитация после операции на сердце улучшает самооценку пациентов, клиническую картину [10], способствует изменению ФР развития ССО, повышает ТФН. Ранее доказано, что пациенты, не посещающие программы кардиореабилитации, хуже контролируют АД, показатели липидного статуса, реже отказываются от курения [11]. При участии в программах реабилитации отмечается снижение смертности от всех причин на 20% и сокращение смертности от ССО на 27% [12–14]. Однако, несмотря на доказанную эффективность кардиореабилитации, доля пациентов, участвующих в реабилитационных программах, остается небольшой [4, 15, 16]. Основная масса пациентов выписывается домой после хирургического вмешательства без реабилитации [17].

В связи с этим актуально «перемещение» программы реабилитации в домашние условия пациента, что позволит расширить доступность реабилитационных программ и, соответственно, увеличить число их участников. Кроме того, такая программа реабилитации может оказаться менее дорогостоящей альтернативой традиционным программам на базе лечебно-профилактических учреждений.

По данным ряда авторов, ДТ у больных ИБС дают эффект, аналогичный контролируемым тренировкам [18]. При сравнении влияния ДТ и контролируемых, проводимых на базе лечебно-профилактических учреждений, у пациентов после перенесенного ИМ и/или реваскуляризации миокарда не выявлено различий по показателям смертности и заболевае-



мости, качества жизни и выраженности основных модифицируемых ФР развития ССО. Однако отсутствие стандартизированных реабилитационных программ на базе лечебно-профилактических учреждений и ДТ делает прямое сравнение этих методик весьма затруднительным [19]. Тем не менее есть основания полагать, что ДТ являются безопасными и эффективными для тех, кто не может участвовать в контролируемых тренировках [20]. Приведенные факты продемонстрированы в зарубежных и единичных отечественных исследованиях [21]. Однако ввиду известных различий отечественной и зарубежной медицины, а также различий менталитета жителей разных стран необходимы создание и апробация отечественных программ реабилитации.

Результаты проведенного нами исследования позволили прийти к выводу о безопасности ДТ. Так, не было выявлено различий в сравниваемых группах по числу госпитализаций в связи с прогрессированием ИБС. Данные настоящего исследования позволяют сделать вывод о большей эффективности контролируемых ФТ в условиях амбулаторного реабилитационного отделения. У больных всех 3 групп через 4 мес после КШ отмечены положительные изменения внутрисердечной гемодинамики, однако у пациентов с контролируруемыми ВТ эти изменения были более выражены. При оценке влияния различных видов реабилитации на показатели ТФН по ВЭМ оказалось, что только контролируемые ВТ способствовали значимому увеличению ТФН, но это преимущество оказалось недолговременным, и через 1 год после хирургического вмешательства различия нивелировались. Однако ДТ оказались более эффективными по модификации основных ФР развития ССО по сравнению с реабилитацией без ФТ. Так, выяснено, что число курящих достоверно сократилось только в группе пациентов, занимавшихся контролируемыми ВТ, у пациентов с ДТ отмечена лишь тенденция к снижению этого показателя, в группе же без ВТ от курения отказались после операции только 3 ($p=0,21$).

Средний показатель ИМТ в течение 1 года после КШ имел тенденцию к уменьшению только в группе пациентов с ВТ, а в группах с ДТ и без ФТ он имел тенденцию даже к увеличению, причем более выраженную в группе без ФТ. Среднее значение окружности талии после КШ только в группе с ВТ статистически значимо не изменилось, а в группе как с ДТ, так и в группе сравнения отмечалась тенденция к увеличению данного показателя.

При оценке влияния различных видов реабилитации на показатели липидного статуса, такие как ХС, ХС ЛНП, у пациентов, перенесших КШ, не отмечалось достоверных преимуществ при ФТ в отличие от пациентов без ФТ. Такой показатель, как ХС ЛВП, только на фоне 3-месячного курса ВТ стал статистически значимо выше в сравнении с исходными данными, и был выше в сравнении с пациентами без ФТ. Однако эффект ВТ оказался недолговременным, и через 1 год после КШ различия между группами нивелировались.

При оценке приверженности пациентов к продолжению ФТ после КШ оказалось, что самые высокие показатели были в группе с контролируемыми ВТ (28%), у пациентов с ДТ — только 9%, а у пациентов группы сравнения она отсутствовала.

При оценке приверженности к медикаментозной терапии через 4 мес после операции во всех 3 группах отмечалось значительное уменьшение числа принимавших препараты основных групп, а в группе сравнения эта динамика была еще более значимой. Кроме того, через 4 мес после КШ в группе

как с ВТ, так и с ДТ число пациентов, принимавших статины, антитромботические препараты, β -адреноблокаторы, было достоверно больше, чем в группе пациентов без ФТ. Через 1 год в группах с ВТ и ДТ также было значимо больше пациентов, принимавших антитромботические препараты и статины, в сравнении с пациентами, не занимавшимися ФТ.

Важным итогом настоящего исследования явился факт краткосрочности эффектов реабилитации. Так, через 1 год после КШ основные различия пациентов с физической реабилитацией и без нее нивелировались. С одной стороны, возможной причиной данной закономерности является небольшая по срокам продолжительность реабилитационных программ, с другой — низкая мотивированность их участников на достижение и сохранение эффекта. Представленные результаты должны явиться основой для совершенствования программ реабилитации даже в условиях медицинских учреждений. Ведь основная задача таких программ состоит в обучении пациентов подходам к эффективной и безопасной вторичной реабилитации. По-видимому, необходимо уделять большее внимание мероприятиям, повышающим мотивированность пациентов соблюдать рекомендации врача.

Вторым итогом исследования явился вывод о более низкой эффективности ДТ, в том числе и в отношении приверженности к медикаментозному и немедикаментозному лечению. Причины таких различий многообразны. Во-первых, в отсутствие непосредственного взаимодействия пациента и медицинского сотрудника в процессе реабилитации, по-видимому, большую роль играет низкая информированность пациентов, выполняющих ДТ, о важности такой реабилитации. Во-вторых, причиной представленных различий могут выступать и отличия методов физической реабилитации (ВТ и ДТ). И, наконец, требуют разработки подходы к дистанционному контролю эффективности таких реабилитационных программ. В зарубежных исследованиях оценивают эффективность ДТ в условиях использования принципов телемедицины, информационно-коммуникационных технологий, а также при активном участии среднего медицинского персонала для контроля эффективности и безопасности такого рода реабилитационных программ, что нами полноценно не использовалось. Еще одним подходом, обеспечивающим повышение эффективности ДТ, является сочетание реабилитации в условиях медицинского учреждения и домашних программ [22, 23].

Заключение

Домашние физические тренировки умеренной интенсивности безопасны, эффективны, легко выполнимы и доступны для большого числа больных. Однако по эффективности влияния на показатели толерантности к физической нагрузке и приверженности к немедикаментозной терапии домашние тренировки уступают контролируемым физическим тренировкам, но имеют преимущество в сравнении с таковыми у пациентов, не занимавшихся физическими тренировками. Домашние физические тренировки должны быть рекомендованы пациентам после коронарного шунтирования при невозможности посещения ими реабилитационного центра. Однако предложенная программа нуждается в усовершенствовании в виде интенсивного мониторинга выполнения рекомендаций для повышения мотивации и приверженности пациентов к лечению.

Сведения об авторах:**ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово**

Барбараш О.Л. – д.м.н., проф., директор Института.

Лаборатория реабилитации

Помешкина С.А. – к.м.н., зав. лабораторией.

Локтионова Е.Б. – н.с. лаборатории.

Архипова Н.В. – мл.н.с. лаборатории.

E-mail: swetlana.sap2@mail.ru

Information about the author:**Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia**

Svetlana A. Pomeschkina – PhD.

E-mail: swetlana.sap2@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bojcov S.A., Samorodskaja I.V. Dynamics of cardiovascular mortality among men and women in subjects of Russian Federation (2002 to 2011). *Kardiologija* 2014;4:4–9. Russian (Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации (2002–2011 гг). *Кардиология* 2014;4:4–9).
2. Mehta R.H., Bhatt D.L., Steg P.G. et al. Modifiable risk factors control and its relationship with 1 year outcomes after coronary artery bypass surgery: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2008;29:3052–3060.
3. Kotseva K., Wood D., De Backer G. et al. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:530–535.
4. Thompson D.R., Clark A.M. Cardiac rehabilitation: into the future. *Heart* 2009;95:1897–1900.
5. Bokerija L.A., Bendeliani N.G., Stepanov M.M. Methodology of outpatients maintaining the patients operated concerning ischemic heart disease: results of randomized research. *Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija* 2014;1:48–56. Russian (Бокерия Л.А., Бенделиани Н.Г., Степанов М.М. Методология амбулаторного ведения больных, оперированных по поводу ишемической болезни сердца: результаты рандомизированного исследования. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2014;1:48–56).
6. Nikolaeva L.F., Aronov D.M. Rehabilitation of patients with coronary artery disease. M.: Medicina 1988; 287 p. Russian (Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. М.: Медицина 1988; 287 с).
7. DiMatteo M.R. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004;42:200–209.
8. Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BNJ* 2006;333:15–18.
9. Mehta R.H., Bhatt D.L., Steg P.G. et al. Modifiable risk factors control and its relationship with 1 year outcomes after coronary artery bypass surgery: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2008;29:3052–3060.
10. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. for European Society of Cardiology (ESC) Committee on Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28:2375–2414.
11. Heran B.S., Chen J.M., Ebrahim S. et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD001800.
12. Heran B.S., Chen J.M., Ebrahim S. et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD001800.
13. Piepoli M.F., Corra U., Benzer W. et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1–17.
14. Wong W.P., Feng J., Pwee K.H., Lim J. A systematic review of economic evaluations of cardiac rehabilitation. *BMC Health Serv Res* 2012;12:243.
15. Kmill C., Sherrington L., Third G. Increasing access to cardiac rehabilitation through telemedicine technology. *Can Nurse* 2007;103:8–9.
16. Dalleck L.C., Schmidt L.K., Lueker R. Cardiac rehabilitation outcomes in a conventional versus telemedicine-based programme. *J Telemed Telecare* 2011;17: 217–221.
17. Hannan E.L., Zhong Y., Lahey S.J. et al. 30-day readmissions after coronary artery bypass graft surgery in New York State. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:569–576.
18. Dalal H.M., Zawada A., Jolly K. et al. Home based versus centre based cardiac rehabilitation: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;19:340.
19. Blair J., Corrigan H., Angus N.J. et al. Home versus hospital-based cardiac rehabilitation: a systematic review. *Rural Remote Health* 2011; 11:1532.
20. Scalvini S., Zanelli E., Comini L. et al. Home-Based Versus In-Hospital Cardiac Rehabilitation After Cardiac Surgery: A Nonrandomized Controlled Study. *Physical Therapy* 2013;8:1073–1083.
21. Krasnickij V.B., Aronov D.M., Bubnova M.G. Use of controlled and in-home physical trainings in patients with coronary heart disease after endovascular coronary artery interventions. *Profilakticheskaja medicina* 2012;2:33–38. Russian (Красницкий В.Б., Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Применение контролируемых и домашних физических тренировок у больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. *Профилактическая медицина* 2012;2:33–38).
22. Oerkild B., Frederiksen M., Hansen J.F. et al. Home-based cardiac rehabilitation is an attractive alternative to no cardiac rehabilitation for elderly patients with coronary heart disease: results from a randomised clinical trial. *BMJ Open* 2012;2:e001820.
23. Scalvini S., Zanelli E., Comini L. et al. Home-based versus in-hospital cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a nonrandomized controlled study. *Phys Ther* 2013;93:1073–1083.

Поступила 16.03.15 (Received 16.03.15)

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина при неэффективности терапии блокаторами рецепторов к ангиотензину II в условиях клинической практики (по результатам программы ПРЕВОСХОДСТВО)

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.30-36>

О.Д. ОСТРОУМОВА

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ; ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Остроумова О.Д. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Цель исследования. Оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) 1—2-й степени при переводе с предшествующей неэффективной терапии блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА) при подгрупповом анализе программы ПРЕВОСХОДСТВО. **Материал и методы.** Всего в анализ были включены 125 человек (70,4% женщины, средний возраст $57,2 \pm 10,0$ года), в окончательный анализ эффективности были включены 124 человека, из них монотерапию БРА получали 47 больных, БРА в составе свободной комбинации — 49, БРА в составе фиксированной комбинации — 28. Дозу фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина определял лечащий врач. Срок наблюдения — 24 нед. **Результаты.** После перевода на престанс уже на 2-м визите (через 2 нед) отмечено достоверное ($p < 0,001$) снижение артериального давления (АД) с $159,9 \pm 8,8/93,8 \pm 6,8$ до $143,9 \pm 10,7/86,4 \pm 6,5$ мм рт.ст., а на заключительном визите оно составило в среднем $125,1 \pm 7,1/78,1 \pm 4,7$ мм рт.ст. Число пациентов, достигших целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) после перевода на фиксированную комбинацию периндоприла аргинина и амлодипина, составило 24, 75 и 97% через 1, 3 и 6 мес соответственно. Межвизитная вариабельность систолического АД в конце периода наблюдения уменьшилась до $3,8 \pm 2,3$ мм рт.ст. **Заключение.** Перевод на фиксированную комбинацию периндоприла аргинина и амлодипина в случае неэффективности терапии БРА обеспечивает высокий процент достижения целевого АД и снижение долгосрочной вариабельности АД.

Ключевые слова: артериальная гипертония, вариабельность артериального давления, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, периндоприл, амлодипин, блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Perindopril Arginine and Amlodipine in Patients With Hypertension Uncontrolled by Treatment With Angiotensin II Receptor Blockers in Real Clinical Practice. Results of the PREVOSHODSTVO (SUPERIORITY) Program

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.30-36>

О.Д. OSTROUMOVA

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Contact information: Ostroumova O.D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru.

The article presents preliminary results of a subanalysis of PREVOSHODSTVO (SUPERIORITY) phase IV study. **Aim** of this subanalysis was to assess efficacy and tolerability of a fixed-dose perindopril/amlodipine combination (FDPAC) in patients with arterial hypertension (AP) uncontrolled on previous treatment with angiotensin receptor blockers (ARBs). **Material and methods.** We included in this analysis 125 patients (70.4% women, mean age 57.2 ± 10.0 years), final analysis of efficacy was performed on 124 patients. Before inclusion in the study 47 patients received ARB either as monotherapy ($n=47$), or components of free-dose ($n=49$) and fixed-dose ($n=28$) dual combinations with other antihypertensive drugs. Dose of FDPAC was determined by physician. Duration of observation period was 24 weeks. **Results.** After 2 weeks significant reduction of blood pressure (BP) (from $159.9 \pm 8.8/93.8 \pm 6.8$ to $143.9 \pm 10.7/86.4 \pm 6.5$ mm Hg, $p < 0.001$) was noted. At final visit mean BP was $125.1 \pm 7.1/78.1 \pm 4.7$ mm Hg. Number of patients with target BP ($< 140/90$ mm Hg) was 24, 75 and 97% after 1, 3, and 6 months, respectively. Visit-to-visit systolic BP variability by the end of the observation period decreased to 3.8 ± 2.3 mm Hg. **Conclusion.** In patients, whose hypertension was not controlled by treatment with ARBs the fixed-dose combination of perindopril/amlodipine provided high percentage of achievement of target BP and reduction of long-term BP variability.

Key words: arterial hypertension; blood pressure variability; fixed-dose combinations of antihypertensive drugs; perindopril; amlodipine; angiotensin II receptors blockers.

Артериальная гипертония (АГ) в Российской Федерации является наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы: ее распространенность достигает 43,4% [1]. АГ — основной фактор риска развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической почечной

недостаточности (ХПН) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3]. При этом между уровнем артериального давления (АД), особенно систолического, и риском развития осложнений существует прямая пропорциональная зависимость: чем выше АД, тем больше вероятность развития осложнений и смертность. Поэтому первостепенной (хотя и не единственной) задачей при лечении больных АГ служит снижение АД до целевых уровней [2, 3].

Согласно рекомендациям по АГ большинству пациентов для достижения контроля АД требуется комбинированная антигипер-

© О.Д. Остроумова, 2017

© Кардиология, 2017

Kardiologiia 2017; 1: 30—36

тензивная терапия, причем больным с высоким и очень высоким риском развития осложнений — уже в начале лечения [2, 3]. При этом преимущества имеют фиксированные комбинации (ФК) антигипертензивных препаратов [2, 3].

В последние несколько лет после завершения исследований ASCOT-BPLA [4] и ACCOMPLISH [5] значительно возрос интерес к комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и дигидропиридинового антагониста кальция. Выраженный антигипертензивный и органопротективные эффекты данной комбинации, обусловленные синергизмом их механизмов действия, обеспечивают преимущества ее в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений [4, 5]. Именно блестящие результаты исследования ASCOT, в котором принимали участие почти 20 тыс. пациентов с АГ, стали предпосылкой создания ФК периндоприла аргинин/амлодипин — престанс («Сервье», Франция).

Материал и методы

В условиях клинической практики Российской Федерации была запланирована и проведена Национальная многоцентровая наблюдательная программа ПРЕВОСХОДСТВО — наблюдательная открытая неконтролируемая неинтервенционная многоцентровая программа определения эффективности и переносимости терапии ФК периндоприла аргинина/амлодипина (престанс) у пациентов с АГ 1–2-й степени как при переводе с предшествующей неэффективной терапии, так и у пациентов, ранее не получавших лечение.

Критерии отбора пациентов. Согласно критериям включения в программу, в ней приняли участие мужчины и женщины старше 18 лет с эссенциальной АГ, у которых была зафиксирована недостаточная эффективность проводимой ранее антигипертензивной терапии (клиническое АД 140–179/90–109 мм рт.ст.) или ранее пациенту антигипертензивная терапия не проводилась (клиническое АД 140–179/90–109 мм рт.ст.), имелись решение врача перевести пациента на престанс в силу недостаточной эффективности предшествующей антигипертензивной терапии или ее полного отсутствия и согласие пациента на участие в программе.

В программу не включали пациентов, удовлетворяющих хотя бы одному из следующих критериев исключения: вторичные формы АГ; клиническое АД 180/110 мм рт.ст. и выше; ИМ, нестабильная стенокардия или нарушение мозгового кровообращения в последний год перед включением; ХСН III–IV функционального класса; прием 4 антигипертензивных препаратов и более при включении; сахарный диабет (СД) 1-го типа, декомпенсация СД 2-го типа; заболевания с выраженными нарушениями функций внутренних органов (например, печеночная недостаточность, почечная недостаточность и др.); наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к назначению ингибиторов АПФ/сартанов или дигидропиридиновых антагонистов кальция; неспособность больного понять суть программы и следовать рекомендациям.

В качестве критериев оценки эффективности антигипертензивной терапии использовались основные критерии: динамика клинического и амбулаторного систолического АД (САД), клинического и амбулаторного диастолического АД (ДАД) (1–5-й визиты), достижение целевых уровней клинического АД в целом у включенных больных и по отдельным группам; вторичные критерии: число больных, достигших «целевого» САД (<140 мм рт.ст.) или среднего САД по данным самоконтроля АД (СКАД <135 мм рт.ст.), число больных, у которых удалось достичь целевого ДАД (<90 мм рт.ст. или среднего ДАД по данным СКАД <85 мм рт.ст.).

Описание программы и режим назначения престанса. В ходе программы было предусмотрено 5 визитов пациента к врачу: 1-й — визит включения и начала терапии, 2-й — первый контрольный визит через 2 нед после начала терапии, 3-й — второй контрольный визит через 1 мес после начала терапии, 4-й — третий контрольный визит через 3 мес после начала терапии, 5-й — заключительный визит пациента к врачу через 6 мес после начала терапии. Следовательно, период наблюдения составил 6 мес. Доза фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина.

Программа проводилась в общей сложности в 48 регионах Российской Федерации. В ней приняли участие 233 врача, которые включили в программу в общей сложности 1014 пациентов. Первый пациент был включен в августе 2015 г., последний пациент — в марте 2016 г., последний пациент завершил участие в исследовании в сентябре 2016 г. В итоге полностью условия протокола были выполнены у 872 пациентов, включенных в исследование.

В данной статье будут представлены результаты анализа программы ПРЕВОСХОДСТВО, посвященной эффективности фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина у пациентов, которые исходно принимали блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) в виде монотерапии или в виде двухкомпонентной комбинированной терапии (в составе как свободных, так и фиксированных комбинаций).

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием статистического пакета SPSS16.0. Для описания рассматриваемой популяции использовали описательную статистику. Для оценки изменений отдельных характеристик пациентов в ходе терапии использовали критерий Стьюдента для парных выборок. В случае, если функция распределения рассматриваемой характеристики отличалась от нормального распределения, использовался критерий Вилкоксона. Все используемые критерии двусторонние. Для всех используемых критериев уровень значимости 0,05.

Анализ безопасности престанса выполнялся в зависимости от назначенного лечения (Intention To Treat — ИТТ), анализ эффективности — в зависимости от реально полученного лечения (Per Protocol — РР). В анализ ИТТ включали данные всех пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу препарата и в отношении которых были известны данные хотя бы одного визита последующего наблюдения ($n=125$). В анализ РР включали данные больных, включенных без нарушений критериев отбора, данные об уровне АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) которых были получены и внесены в индивидуальную регистрационную карту пациента в соответствии с протоколом ($n=124$).

Результаты

Характеристика больных. Всего исходно принимали БРА в виде монотерапии или в виде двухкомпонентной комбинированной терапии 125 человек (29,6% — мужчины, 70,4% — женщины) в возрасте от 30 до 87 лет (средний возраст $57,2 \pm 10,0$ года). В основном это были пациенты среднего (57,6%) или пожилого и старческого возраста (36%).

Средняя длительность АГ (с момента постановки диагноза) составила $8,8 \pm 7,0$ года. При этом АГ была диагностирована менее года назад всего у 2 (1,6%) пациентов, от 1 года до 5 лет — у 21,6%, от 5 до 10 лет — у 38,4%, 10 лет и более — у 36,8%. На 1-м визите у 16% больных имелась 1-я степень АГ, а у 83,2% — 2-я степень АГ. Среди включенных пациентов преобладали больные с избыточной массой тела (46,4%) или ожирением (33,6%), средний индекс массы тела составил $29,1 \pm 5,7$ кг/м².

В табл. 1 суммированы дополнительные факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений, имевшиеся у включенных в программу пациентов. Обращает внимание высокая распространенность абдоминального ожирения, дислипидемии и нарушений углеводного обмена. У 45,6% больных одновременно имелось 3 фактора риска и более.

Таблица 1. Факторы риска у включенных пациентов

Фактор риска	Абс. число	%
Курение	33	26,4
Отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность	51	40,8
Гипергликемия натощак	17	13,6
Абдоминальное ожирение	65	52
Нарушенная толерантность к глюкозе	15	12
Возраст для мужчин старше 55 лет, для женщин старше 65 лет	42	33,6
Дислипидемия	80	64

Поражение органов-мишеней в виде гипертрофии миокарда левого желудочка отмечено у 88 (70,4%) пациентов, в том числе по данным электрокардиографии — у 85 (68%), по данным эхокардиографии — у 48 (38,4%), изменения сетчатки по гипертоническому типу — у 81 (64,8%) пациента, микроальбуминурия/протеинурия — у 5 (4%).

Важнейшие сопутствующие заболевания представлены в табл. 2.

Таблица 2. Некоторые важнейшие сопутствующие заболевания у включенных больных

Заболевание	Абс. число	%
ИБС	19	15,2
Стабильная стенокардия ФК I—III	16	12,8
Перенесенный ИМ	4	3,2
Перенесенный инсульт	6	4,8
ХСН I—II ФК	38	30,4
ХОБЛ или бронхиальная астма	6	4,8

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс; ИМ — инфаркт миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

На 1-м визите 52 (41,9%) больным престанс был назначен в дозе 5/5 мг, 5 (4%) пациентам — в дозе 5/10 мг, 48 (38,4%) больным — в дозе 10/5 мг, 20 мг пациентам — в дозе 10/10 мг. В основном врачи назначали ФК периндоприла аргинина и амлодипина (престанс) утром, однако 27 (21,8%) больным препарат был назначен на вечерний прием.

Один пациент выбыл из исследования досрочно. Оценка эффективности терапии проводилась на группе оставшихся 124 пациентов. Из 124 пациентов монотерапию БРА получали 47 больных, БРА в составе свободной комбинации — 49, БРА в составе ФК — 28.

Динамика АД на фоне лечения ФК периндоприла аргинина и амлодипина. После перевода на ФК периндоприла аргинина и амлодипина уже начиная со 2-го визита выявлено достоверное снижение САД и ДАД (рис. 1, табл. 3).

Таблица 3. Изменение АД между соседними визитами (при приеме фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина =124)

Визит	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	p
2—1-й	-16,0±10,4	-7,5±6,4	<0,001
3—1-й	-25,8±11,0	-12,0±7,3	<0,001
4—1-й	-30,7±9,3	-13,6±7,6	<0,001
5—1-й	-34,8±8,9	-15,7±7,4	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 5, 7: данные представлены в виде $m \pm sd$. АД — артериальное давление; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.

Уже на втором визите почти 25% пациентов достигли целевого уровня АД, на 3-м визите частота достижения целевого АД превысила 60%, на 4-м визите уже у ¾ больных имелись целевые уровни АД, а в конце периода наблюдения их количество возросло до 97%. Изменение дозы престанса в ходе исследования отражено в табл. 4. Полученные результаты свидетельствуют, что в условиях клинической практики используются все дозировки ФК периндоприла аргинина и амлодипина, что позволяет индивидуализировать лечение и обеспечить высокий процент достижения целевого АД.

В ходе лечения ФК престанс наблюдалось также достоверное ($p < 0,001$) снижение ЧСС с $74,1 \pm 8,8$ исходно до $72,1 \pm 6,8$ на 2-м визите и до $68,5 \pm 4,8$ на заключительном 5-м визите.

Рассмотрим эффективность ФК периндоприла аргинина и амлодипина (престанса) у отдельных подгрупп пациентов, которые при включении получали антигипертензивную терапию БРА. Так, исходно до перевода на ФК периндоприла аргинина и амлодипина (престанс) 47 человек получали монотерапию БРА (74,5% лозартаном, 21,2% валсартаном и 4,3% — ирбесартаном), все 47 пациентов завершили исследование в соответствии с протоколом. После перевода на престанс у них отмечено достоверное снижение САД и ДАД (рис. 2, табл. 5).

Как и в целом по группе, частота достижения целевого АД значительно увеличивалась от визита к визиту и в конце периода наблюдения достигла 98%. Изменение дозы ФК периндоприла аргинина и амлодипина (престанса) в ходе исследования в данной подгруппе

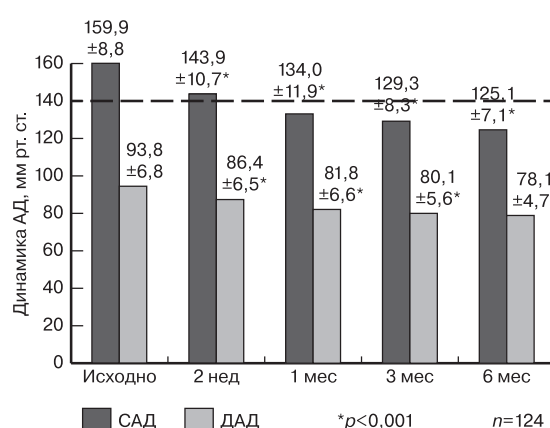


Рис. 1. Снижение АД (по данным офисного измерения) при переводе на фиксированную комбинацию периндоприла аргинина и амлодипина неэффективной антигипертензивной терапии БРА.

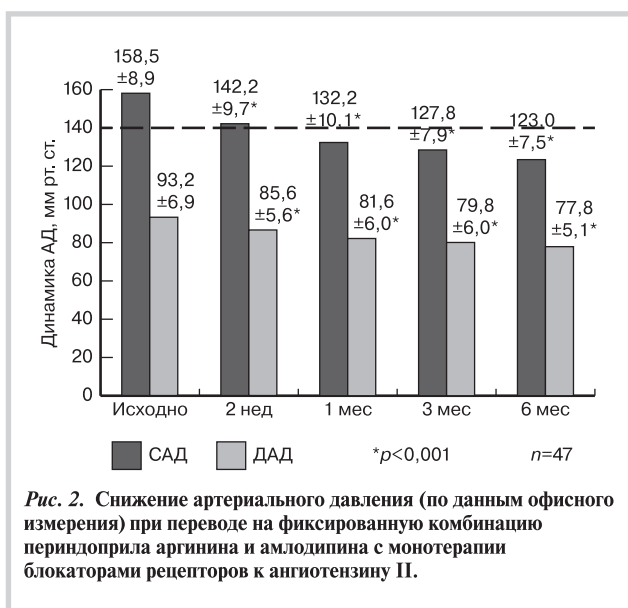
Здесь и на рис. 2—4: АД — артериальное давление; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Таблица 4. Изменение суточной дозы фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина в ходе терапии

Суточная доза фиксированной комбинации, мг	1-й визит		2-й визит		3-й визит		4-й визит		5-й визит	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
10/10	20	16,1	27	21,8	33	26,6	33	26,6	32	25,8
10/5	47	37,9	53	42,7	45	36,3	44	35,5	44	35,5
5/10	5	4,0	6	4,8	6	4,8	6	4,8	6	4,8
5/5	52	41,9	38	30,7	40	32,3	41	33,1	42	33,9

Таблица 5. Изменение АД в ходе терапии фиксированной комбинацией периндоприла аргинина и амлодипина по сравнению с исходным значением у пациентов, переведенных с монотерапии БРА (n=47)

Визит	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	p
2—1-й	-16,3±10,0	-7,6±6,4	<0,001
3—1-й	-25,6±11,1	-11,4±7,6	<0,001
4—1-й	-30,0±8,9	-13,4±8,0	<0,001
5—1-й	-35,5±9,0	-15,4±7,9	<0,001

**Рис. 2. Снижение артериального давления (по данным офисного измерения) при переводе на фиксированную комбинацию периндоприла аргинина и амлодипина с монотерапии блокаторами рецепторов к ангиотензину II.**

больных представлено в табл. 6. Исходно примерно 50% пациентов врачи назначили ФК периндоприла аргинина и амлодипина в минимальном соотношении доз — 5 мг периндоприла аргинина/5 мг амлодипина, второй по востребованности оказалась дозировка 10 мг периндоприла аргинина и 5 мг амлодипина. В дальнейшем несколько уменьшилась доля пациентов, получающих данный препарат 5/5, хотя и незначительно — до 48,9% на заключительном визите, и увеличилась доля пациентов, которым была назначена ФК периндоприла аргинина и амлодипина (престанс) 10/10 с 15% исходно до 21,3% на заключительном визите.

Таблица 6. Изменение суточной дозы фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина у пациентов, переведенных с монотерапии БРА (n=47)

Суточная доза фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина (престанса), мг	1-й визит		2-й визит		3-й визит		4-й визит		5-й визит	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
10/10	7	14,9	8	17,0	10	21,3	10	21,3	10	21,3
10/5	11	23,4	13	27,7	12	25,5	12	25,5	11	23,4
5/10	3	6,4	3	6,4	3	6,4	3	6,4	3	6,4
5/5	26	55,3	23	48,9	22	46,8	22	46,8	23	48,9

Свободную комбинацию из 2 антигипертензивных препаратов, одним из которых был БРА, исходно получали 50 пациентов, большинство из них получали лозартан (36 человек, 72%), также 13 (26%) пациентов исходно лечились валсартаном, и один пациент получал азилсартан. Чаще всего вторыми антигипертензивными препаратами в составе этих свободных комбинаций были β-адреноблокаторы (48%) и диуретики (30%), в 14% случаев БРА были в комбинации с антагонистами кальция, в 6% — с агонистом имидазолиновых рецепторов (моксонидин). У одного пациента (2%) имелась нерациональная комбинация БРА с ингибиторами АПФ (относится к нерациональной с 2013 г.). Исходные схемы лечения больных, включенных в программу ПРЕВОСХОДСТВО, отражают сложившуюся в Российской Федерации практику назначения антигипертензивной терапии врачами поликлинического звена.

В дальнейшем один пациент из этой подгруппы был исключен из исследования (по решению врача как «нуждающийся в назначении дополнительной антигипертензивной терапии»), таким образом, завершили исследование в соответствии с протоколом 49 человек. После перевода на престанс у больных данной подгруппы выявлено достоверное снижение САД и ДАД (рис. 3, табл. 7).

На 2-м визите целевой уровень АД зафиксирован примерно у каждого пятого пациента, на 3-м визите уже у 70%, а в конце исследования — у 96%. Изменение дозы ФК периндоприла аргинина и амлодипина в ходе лечения иллюстрирует табл. 8. В данной подгруппе исходно наиболее часто назначаемым оказалась ФК данного препарата в соотношении 10/5, однако почти 1/3 пациентов врачи выбрали минимальное соотношение доз ФК 5/5. К заключительному визиту уменьшилась доля больных, получающих ФК 5/5, увеличилась почти в 2 раза доля больных, получающих ФК данного препарата 10/10 (с 18 до 33%), и несколько меньше стало пациентов, получающих ФК 10/5 (на 10%).

Популяция пациентов, которые при включении получали только одну ФК двух антигипертензивных препаратов, причем один из этих двух препаратов был БРА, состояла из 28 пациентов. Все они завершили исследование в соответствии с протоколом. При этом 19 (67,9%) больных исходно получали ФК лозартан/гидрохлоротиазид, 8 (28,6%) — валсартан/гидрохлоротиазид и 1 (3,6%) — ФК валсартана с амлодипином. После перевода на престанс у них также обнаружено достоверное снижение САД и ДАД (рис. 4, табл. 9).

При этом после перевода на ФК периндоприла аргинина и амлодипина (престанс) целевого уровня АД уже на 2-м визите достигли 21% пациентов, на 3-м визите — почти 50% больных, а концу периода

Таблица 7. Изменение АД в ходе терапии фиксированной комбинацией периндоприла аргинина и амлодипина по сравнению с исходным значением у пациентов, переведенных со свободных двухкомпонентных комбинаций антигипертензивных препаратов, включавших БРА (n=49)

Визит	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
2—1-й	-16,2±11,6	-6,7±6,9
3—1-й	-26,9±12,0	-12,3±6,9
4—1-й	-31,7±10,4	-14,1±7,5
5—1-й	-35,3±9,5	-16,3±7,4

Таблица 8. Изменение суточной дозы фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина у пациентов, переведенных со свободных двухкомпонентных комбинаций антигипертензивных препаратов, включавших БРА (n=49)

Суточная доза престанса, мг	1-й визит		2-й визит		3-й визит		4-й визит		5-й визит	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
10/10	9	18,4	14	28,6	16	32,7	16	32,7	16	32,7
10/5	22	44,9	24	49,0	19	38,8	18	36,7	18	36,7
5/10	1	2,0	2	4,1	2	4,1	2	4,1	2	4,1
5/5	17	34,7	9	18,4	12	24,5	13	26,5	13	26,5

Таблица 9. Изменение АД в ходе терапии фиксированной комбинацией периндоприла аргинина и амлодипина по сравнению с исходным значением у пациентов, переведенных с фиксированных двухкомпонентных комбинаций антигипертензивных препаратов, включавших БРА (n=28)

Визит	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	p
2—1-й	-15,1±9,0	-8,5±5,2	<0,001
3—1-й	-24,0±8,7	-12,6±7,5	<0,001
4—1-й	-30,1±13,1	-13,1±7,1	<0,001
5—1-й	-32,6±7,8	-15,1±6,8	<0,001

наблюдения — 96,4% (27 из 28 человек). Изменение дозы престанса в ходе лечения отражено в табл. 10.

Кроме того, была оценена межвизитная вариабельность САД после перевода с терапии БРА на ФК периндоприла аргинина и амлодипина: в конце исследования она составила 3,8±2,3 мм рт.ст. У пациентов, переведенных на данный препарат с монотерапии БРА, межвизитная вариабельность в конце исследования достигла 3,8±2,7 мм рт.ст., в подгруппе больных, переведенных с БРА в составе свободных комбинаций, — 3,9±2,2 мм рт.ст., и в подгруппе пациентов, переведенных с БРА в составе ФК, — 3,5±1,8 мм рт.ст.

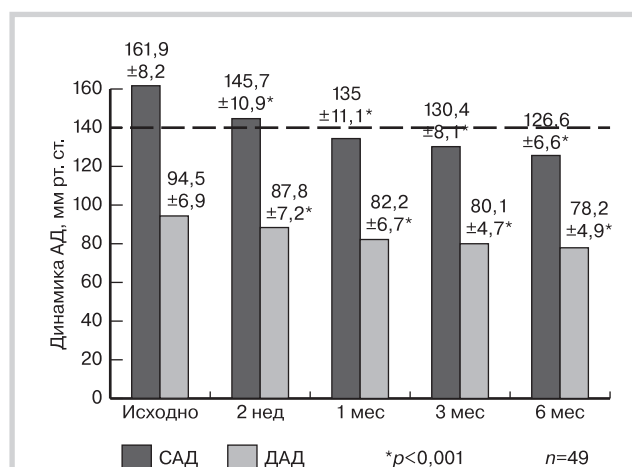


Рис. 3. Снижение АД (по данным офисного измерения) при переводе на фиксированную комбинацию периндоприла аргинина и амлодипина с двухкомпонентных свободных ФК антигипертензивных препаратов, содержащих БРА.

Здесь и на рис. 4: ФК — фиксированная комбинация.

Переносимость и нежелательные явления ФК престанс. В группе из 125 человек после перевода на ФК периндоприла аргинина и амлодипина (престанс) никто не выбыл вследствие побочных эффектов; более того, не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления.

Обсуждение

В целом программа ПРЕВОСХОДСТВО была проведена с целью определения эффективности и переносимости терапии ФК периндоприла аргинина/амлодипина (престанс) у пациентов с АГ 1—2-й степени как при переводе с предшествующей неэффективной терапии, так и у пациентов, ранее не получавших лечение. Особый интерес представляет оценка эффективности и безопасности перевода больных, не достигших контроля АД на фоне лечения БРА, на комбинированную терапию, включающую ингибитор АПФ, чему и посвящен изложенный в настоящей статье подгрупповой анализ программы.

Перевод на ФК периндоприла аргинина и амлодипина обеспечил быстрое снижение АД: уже через 2 нед САД/ДАД достоверно снизились (на 16,0/7,5 мм рт.ст.) с достижением АД 140/90 мм рт.ст. и менее почти у 1/4 больных. В дальнейшем отмечено более постепенное нарастание антигипертензивного эффекта, снижение АД достигло -34,8/-15,7 мм рт.ст. с достижением целевого уровня АД у 97%. При этом доза престанса была повышена до максимальной (10/10) только в 26% случаев, а практически 1/3 пациентов получали минимальную дозу престанса (5/5).

Представляется важным, что ФК периндоприла аргинина и амлодипина была эффективна во всех 3 подгруппах больных, в том числе у больных 3-й группы, которые исходно получали комбинированную терапию, в том числе ФК, и не достигли эффективного контроля АД: частота достижения целевого АД составляла 98, 96 и 96,4%, при том что минимальную дозу ФК периндоприла аргинина и амлодипина получали 50, 26,5 и 21,4% пациентов соответственно.

Таблица 10. Изменение суточной дозы фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина (престанса) у пациентов, переведенных с фиксированных двухкомпонентных комбинаций антигипертензивных препаратов, включавших БРА (n=28)

Суточная доза фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина (престанса), мг	1-й визит		2-й визит		3-й визит		4-й визит		5-й визит	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
10/10	4	14,3	5	17,9	7	25,0	7	25,0	6	21,4
10/5	14	50,0	16	57,1	14	50,0	14	50,0	15	53,6
5/10	1	3,6	1	3,6	1	3,6	1	3,6	1	3,6
5/5	9	32,1	6	21,4	6	21,4	6	21,4	6	21,4

Обращает внимание, что выявленное в программе ПРЕВОСХОДСТВО снижение АД на фоне терапии ФК периндоприла аргинина и амлодипина сопровождалось небольшим, но статистически достоверным уменьшением ЧСС. Это можно объяснить тем, что в связи с наличием общих регуляторных механизмов снижение АД на фоне антигипертензивной терапии может сопровождаться незначительным уменьшением ЧСС. Известна некоторая настороженность врачей в отношении представителей даже третьего поколения дигидропиридиновых антагонистов кальция, к которым относится и амлодипин, относительно риска повышения ЧСС, хотя этот побочный эффект (синусовая тахикардия) характерен лишь для дигидропиридиновых антагонистов кальция первого и второго поколений [1, 2]. Данные исследования ПРЕВОСХОДСТВО убедительно продемонстрировали безопасность амлодипина, входящего в состав ФК периндоприла аргинина и амлодипина.

В последние годы огромное внимание привлечено к вариabельности АД [6]. Различают несколько видов вариabельности АД, в том числе вариabельность «от визита к визиту» или между визитами — различия по величине клинического (офисного) АД между визитами. Вариabельность АД между визитами определяют на основании повторных измерений АД с интервалами в несколько недель или месяцев. Ее часто называют долгосрочной вариabельностью АД [6]. Вариabельность АД (любой из ее видов) чаще всего определяется как SD (стандартное отклонение) нескольких измерений [7].

Краеугольным исследованием по изучению прогностического значения вариabельности АД и влияния на нее антигипертензивной терапии является исследование ASCOT [4, 6]. В нем у больных АГ было проанализировано влияние на риск развития инсульта и ИМ трех видов вариabельности АД — вариabельность АД в рамках визита, суточная вариabельность АД и вариabельность АД между визитами [6]. Проведенный анализ позволил выявить, что долгосрочная вариabельность САД была сильным достоверным предиктором развития как инсульта (ишемического и геморрагического, ишемического — в большей степени), так и ИМ, независимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании ASCOT (около 5 лет), а также от возраста и пола пациентов. Долгосрочная вариabельность (вариabельность между визитами) ДАД имела меньшее прогностическое значение (хотя и достоверное), чем вариabельность САД. Значение двух других видов вариabельности АД, изучаемых в исследовании ASCOT, уступает прогностической ценности вариabельности АД между визитами (долгосрочной вариabельности) [6].

В 2011 г. опубликованы результаты популяционного исследования NHANES III, которое охватывает данные длительного наблюдения (в среднем 14 лет) 956 человек, как с АГ, так и с нормальным АД, в возрасте старше 20 лет: повышенная вариabельность САД между визитами ассоциировалась с повышенной общей смертностью [8]. Риск смерти от любой причины был на 50% выше у лиц, у которых стандартное отклонение (SD) среднего САД для 3 визитов

составило >8,3 мм рт.ст., по сравнению с лицами, у которых SD составило <4,8 мм рт.ст. [8].

Именно в исследовании ASCOT впервые показано, что комбинация антагониста кальция амлодипина с ингибитором АПФ периндоприлом достоверно лучше уменьшает вариabельность САД и ДАД между визитами по сравнению с комбинацией β-адреноблокатора атенолола с тиазидным диуретиком [9].

В программе ПРЕВОСХОДСТВО также была оценена межвизитная вариabельность САД после перевода с терапии БРА на ФК периндоприла аргинина и амлодипина: в конце исследования она составила $3,8 \pm 2,3$ мм рт.ст., что даже меньше рекомендуемой величины (менее 4,8 мм рт.ст.). Аналогичные результаты были получены в ходе анализа подгрупп. У пациентов, переведенных на ФК периндоприла аргинина и амлодипина с монотерапии БРА, межвизитная вариabельность в конце исследования достигла $3,8 \pm 2,7$ мм рт.ст., в подгруппе больных, переведенных с БРА в составе свободных комбинаций, — $3,9 \pm 2,2$ мм рт.ст., и в подгруппе пациентов, переведенных с БРА в составе ФК, — $3,5 \pm 1,8$ мм рт.ст. Следовательно, полученные результаты позволяют сделать вывод, что перевод на ФК периндоприла аргинина и амлодипина обеспечивает снижение межвизитной вариabельности САД.

Особое внимание заслуживает то, что программа ПРЕВОСХОДСТВО подтвердила безопасность ФК периндоприла аргинина и амлодипина. В группе из 125 человек после перевода на ФК периндоприла аргинина и амлодипина никто из пациентов не выбыл вследствие побочных эффектов; более того, не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления. Это особенно важно в связи с тем, что пациентов переводили с предшествующей терапии БРА, которые ассоциируются с очень хорошей переносимостью, и у ряда

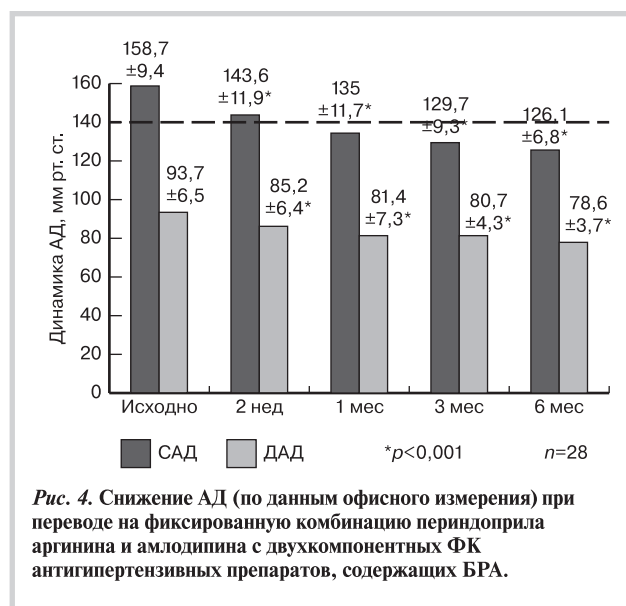


Рис. 4. Снижение АД (по данным офисного измерения) при переводе на фиксированную комбинацию периндоприла аргинина и амлодипина с двухкомпонентных ФК антигипертензивных препаратов, содержащих БРА.

врачей в реальной практике имеются опасения в плане развития кашля при назначении ингибиторов АПФ (в состав ФК периндоприла аргинина и амлодипина входит аргининовая соль периндоприла).

Широкая линейка дозировок ФК периндоприла аргинина и амлодипина позволила врачам эффективно подбирать дозы компонентов с позиций как эффективности, так и безопасности.

Заключение

Таким образом, программа ПРЕВОСХОДСТВО позволила выявить, что в условиях реальной клинической практики применение фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина (престанса) является доказанной альтернативой

терапии блокаторами рецепторов к ангиотензину II (как в монотерапии, так и в случае комбинированной терапии) в случае недостижения целевого артериального давления при артериальной гипертензии 1—2-й степени. Перевод на фиксированную комбинацию периндоприла аргинина и амлодипина позволяет обеспечить высокую антигипертензивную эффективность, высокий процент достижения целевого артериального давления, снижение долгосрочной вариабельности артериального давления и отличную переносимость. Более широкое использование фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина позволит повысить эффективность лечения артериальной гипертензии 1—2-й степени и снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Сведения об авторе:

Остроумова О.Д. – д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, Москва; проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва.

Information about the author:

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Olga D. Ostroumova – MD, professor.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Литература/REFERENCES

1. Chazova I.E., Zhernakova Y.V., Oshepkova E.V. et al. on behalf of participants of the research. The spread of cardio-vascular risks factors in the Russian population of patients with HT. *Kardiologiya* 2014;10:4–12. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ошепкова Е.В. и др. от имени участников исследования. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2014;10:4–12).
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Hypertens J* 2013;31:1281–1357.
3. HT diagnostics and treatment: clinical recommendations. *Cardiology Herald* 2015;X(1):3–30. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации. *Кардиологический вестник* 2015;X(1):3–30).
4. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al., ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
5. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al., for the Accomplish trial investigators. Benazepril plus Amlodipine or hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.
6. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895–905.
7. Ostroumova O.D. HT variability and the risk of complications development of HT. *Therapeutic archive* 2012;10:91–97. Russian (Остроумова О.Д. Вариабельность артериального давления и риск развития осложнений при артериальной гипертензии. *Терапевтический архив* 2012;10:91–97).
8. Muntner P., Shimbo D., Tonelli M. et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *J Hypertension* 2011;29:160–166.
9. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al., on behalf of the ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:469–480.

Поступила 25.10.16 (Received 25.10.16)

Влияние основной нозологической патологии и выбранной врачебной стратегии на исход тромбоэмболии легочной артерии

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.37-41>

¹О.Я. ВАСИЛЬЦЕВА, ^{1,2}И.Н. ВОРОЖЦОВА, ¹А.В. КРЕСТИНИН, ³Е.В. СТЕФАНОВА, ¹Р.С. КАРПОВ

¹ФГБНУ НИИ кардиологии, Томск; ²ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск; ³ОГУЗ областное бюро медицинской статистики, Томск

Контактная информация: Васильцева О.Я. E-mail: vasiltseva@cardio-tomsk.ru

Цель исследования. Изучить влияние основной нозологической патологии и выбранной врачебной стратегии на исход тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов, госпитализированных в стационары Томска. **Материал и методы.** По данным госпитального Регистра ТЭЛА Томска проведено ретроспективное клинико-патологоанатомическое исследование в группе из 751 больного с диагностированной прижизненно или посмертно ТЭЛА и умерших в стационарах за 2003–2012 гг. С помощью уравнения множественной линейной регрессии проведена оценка взаимосвязей между оценочным фактором основного заболевания, оценочным фактором ошибочной врачебной стратегии и результирующим признаком — числом умерших в стационаре. **Результаты.** В течение 10-летнего периода выявлено увеличение количества факторов риска развития ТЭЛА и заболеваний, рассматриваемых по данным аутопсии в качестве основной патологии, на отдельно взятого пациента. Обнаружено постепенное увеличение вклада вариаций нозологических форм и снижение вклада врачебной стратегии в развитие летального исхода пациентов с ТЭЛА.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, летальный исход, факторы риска, нозологическая патология.

Effect of Main Nosological Pathology and Selected Strategy of Management on Outcome of Pulmonary Artery Thromboembolism

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.37-41>

¹O.Ya. VASILTSEVA, ^{1,2}I.N. VOROZHTSOVA, ¹A.V. KRESTININ, ³E.V. STEFANOVA, ¹R.S. KARPOV

¹Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russia; ²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; ³Regional Medical Statistics Bureau, Tomsk, Russia

Contact information: Vasil'tseva O.Ya. E-mail: vasiltseva@cardio-tomsk.ru

Objective: to study impact of main nosological pathology and selected strategy of medical management on outcome of pulmonary artery thromboembolism (PE) in patients admitted to hospitals in the city of Tomsk. **Material and methods.** Using data of hospital PE registry in Tomsk we conducted a retrospective clinical-pathoanatomical study on 751 patients with PE diagnosed during hospitalization or at autopsy who died during period from 2002 to 2012. Using multiple linear regression, we assessed relationships between assessment factor of underlying disease, assessment factor of erroneous strategy of medical management, and resulting parameter - number of in-hospital deaths. **Results.** During 10-year period there occurred increase of per patient quantity of risk factors of PE development and of diseases, considered at autopsy as primary pathology. A gradual increase in the contribution of variations of nosological forms and decrease in contribution of strategy of medical management in development of lethal outcome of patients with PE were also observed.

Key words: pulmonary embolism; death; risk factors; nosological pathology.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — недостаточно изученное, но нередко встречающееся заболевание. Оно может выступать в качестве основной патологии или как осложнение других болезней, утяжеляя их течение и способствуя летальному исходу. Доказано, что наиболее часто источником тромбоэмболии являются вены нижних конечностей [1]. Поэтому тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА как два заболевания, имеющие сходный патогенез, рассматриваются и Европейским обществом кардиологов, и Российским обществом кардиологов в виде единого патологического процесса — венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [2–4].

Длительное время считалось, что ТГВ является следствием прежде всего хирургического вмешательства, варикозной болезни вен нижних конечностей и тромбоза, поэтому развитие легочной эмболии — удел больных после хирургического вмешательства. Однако в 2000-х годах выяснилось, что ТЭЛА у пациентов терапевтических стационаров развивается гораздо чаще, чем в хирургических отделениях [5]. Следует также подчеркнуть, что,

объективно оценивая серьезную роль тромбоэмболии в развитии летального исхода, нельзя не учитывать вклад соматической патологии, при которой тромбоэмболия развивалась.

Цель исследования — изучить влияние основной нозологической патологии и выбранной врачебной стратегии на исход ТЭЛА у пациентов, госпитализированных в стационары Томска, независимо от профиля и уровня специализации стационара.

Материал и методы

По данным госпитального Регистра ТЭЛА Томска проведено ретроспективное клинико-патологоанатомическое исследование в группе больных ($n=751$) с диагностированной прижизненно или посмертно ТЭЛА и умерших в стационарах в период 2003–2012 гг. С целью определения частоты новых случаев ТЭЛА при различных заболеваниях нами проанализированы протоколы вскрытий и истории болезни пациентов, умерших в стационарах Томска, данные Областного бюро медицинской статистики [6]. Для достоверного анализа была разработана анкета, в которую заносились необходимые данные (паспортные сведения об умершем, диагноз при поступлении, клинический и патологоанатомический диагнозы, факторы риска (ФР), клини-

© Коллектив авторов, 2017

© Кардиология, 2017

Kardiologiia 2017; 1: 37–41

ческие данные, результаты лабораторных и инструментальных исследований, проведенное лечение и т.д.).

При патологоанатомическом исследовании использовали метод полного извлечения органов (полная эвисцерация по Шору). При наличии патологоанатомических изменений легкие описывали по бронхолегочным сегментам [2]. Учитывая частоту причин тромбообразования, последовательно осуществляли поиск тромбов в системе поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, начиная с дистальных отделов и заканчивая подвздошными венами. Вскрытие сердца «по току крови» осуществляли следующим образом: сначала вскрывали правое предсердие (не отсекая ушко полностью) и правый желудочек, затем ветви легочной артерии, левое предсердие и левый желудочек и, наконец, аорту. При детальном осмотре полостей сердца особое внимание обращали на состояние эндокарда (наличие пристеночных тромбов между трабекулами и в ушках предсердий). Для окончательного подтверждения патологоанатомического диагноза образцы тромбов направляли в гистологическую лабораторию, где исследовали под микроскопом.

При изучении историй болезни умерших пациентов с ТЭЛА анализировали результаты всех лабораторных и инструментальных исследований, проводившихся в стационаре.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов программ SAS 9, «PSS 21, Statistica 8. Для проверки нормальности распределения количественных признаков использовали критерий Шапиро—Вилка и критерий Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса. С помощью коэффициента множественной корреляции и уравнения множественной линейной регрессии проведена оценка взаимосвязей между двумя факторными признаками (оценочный фактор основного заболевания, оценочный фактор ошибочной врачебной стратегии) и результирующим признаком (число умерших в стационаре). Для оценки корреляционных связей были приведены коэффициенты детерминации и множественной детерминации. При расчете коэффициентов уравнений регрессий (и парной, и множественной) был применен метод наименьших квадратов. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$ [7, 8].

Результаты и обсуждение

В Томске создан первый в России автоматизированный Регистр госпитальной ТЭЛА (2003—2012 гг.) [9]. На основании данных историй болезни, протоколов и заключений патологоанатомических вскрытий в базу данных Регистра были включены все пациенты с ТЭЛА ($n=751$), умершие в стационарах города и подвергнутые аутопсии в период 2003—2012 гг. Важнейшие характеристики этих пациентов проанализированы с применением методов математического моделирования. При анализе данных учитывали порядок госпитализации, отделение, возраст и пол, жалобы, ФР развития ТЭЛА, данные анамнеза, проведенных лабораторных и инструментальных исследований, в том числе эхокардиографии, сцинтиграфии легких, компьютерной томографии легких, а также результаты патологоанатомических исследований.

Проанализировав возраст умерших за исследуемый период, мы выяснили, что наиболее часто ТЭЛА развивалась у пациентов в возрасте около 74 лет. При этом средний возраст больных с ТЭЛА и летальным исходом составил $66,93 \pm 13,43$ года. Женщины составили 60,5% ($n=454$). По данным аутопсии, у 55,8% пациентов ($n=419$) легочная эмболия признана непосредственной причиной смерти, а у 44,2% явилась осложнением, усугубившим тяжесть

течения основного заболевания. При этом статистически значимых различий по распределению умерших с ТЭЛА в зависимости от причины летального исхода и возраста не выявлено. Как в группе умерших, летальный исход у которых, по данным аутопсии, был обусловлен ТЭЛА, так и среди пациентов, причиной смерти которых стала другая патология, преобладали лица старше 60 лет.

Необходимо подчеркнуть, что как у женщин, так и у мужчин вклад тромбоэмболии в летальные исходы был наибольшим. На втором месте среди причин смерти у женщин были инсульт и острый инфаркт миокарда, а у мужчин — инфекционно-токсический шок. ТЭЛА диагностирована у 305 (40,6%) госпитализированных пациентов.

Проведенный анализ основных видов патологии, при которых развивалась ТЭЛА (табл. 1), позволил прийти к заключению, что наиболее часто встречающимися нозологическими формами были ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания легких, массивный воспалительный процесс (абсцесс или флегмона голени, сепсис, пневмония и др.). Среди нарушений ритма сердца у пациентов преобладала фибрилляция предсердий.

Наиболее часто встречающимися ФР, способствующими развитию легочной эмболии, были постельный режим более 3 дней (85,9%), возраст старше 60 лет (70,9%), катетеризация центральной вены (74%), хроническая сердечная недостаточность (57,5%), ожирение (31%) и рецидивирующее течение тромбоэмболии (30,8%) [4, 10]. Протезирование тазобедренного, коленного суставов, прием комбинированных пероральных контрацептивов и беременность были наиболее редкими факторами среди выявленных у исследуемого контингента больных (табл. 2).

Антикоагулянты получали 52,6% умерших. В качестве немедикаментозных профилактических мероприятий у пациентов применялось бинтование ног или эластический трикотаж, а также ранняя активизация. Существенных различий по лечебным и профилактическим подходам у исследуемого контингента умерших за 10-летний период мы не выявили.

С помощью уравнения множественной линейной регрессии ($y = a + b_{1,2} \cdot x_1 + b_{2,1} \cdot x_2$) проведена оценка степени влияния на исход тромбоэмболии нозологических форм и синдромов, входящих, по данным аутопсии, в рубрику основного заболевания (см. табл. 1, 2), и выбранной врачебной стратегии, включающей диагностику тромбоэмболии и применявшиеся методы лечения.

Для вычислений использовали расчетные данные (число умерших — y , оценочный ФР основного заболевания — x_1 и оценочный фактор ошибочной врачебной стратегии, связанной с диагностикой и лечением тромбоэмболии, — x_2), характеризующие основные причины смерти у пациентов с ТЭЛА в стационарах Томска в период 10-летнего наблюдения, по данным патологоанатомических исследований, с учетом переменных (y^2 , x_1^2 , x_2^2 , $x_1 \cdot x_2$, $x_1 \cdot y$, $x_2 \cdot y$, $y_i - y_{cp}$, $x_{1i} - x_{1cp}$, $x_{2i} - x_{2cp}$) при различных нозологиях.

Расчеты параметров проводили за 5-летний (2003—2007 гг.), 7-летний (2003—2009 гг.), 8-летний (2003—2010 гг.) и 10-летний (2003—2012 гг.) периоды. При этом получены следующие соотношения вклада основной патологии и врачебной стратегии в летальный исход. По данным 5-летнего наблюдения, у пациентов, для которых ТЭЛА стала основной причиной смерти, в 44,9% случаев летальный исход объяснялся вариациями нозологических форм, при которых развивалась ТЭЛА, и в 54,1% — вариациями ошибочной врачебной стратегии, связанной с диагностикой и лечением тромбоэмболии. По данным 7-летнего наблюдения, в 52,6% случаев летальный исход объяснялся вариациями заболеваний,

при которых развилась ТЭЛА, и в 46,6% — вариациями ошибочной врачебной стратегии, связанной с диагностикой и лечением тромбоэмболии. По данным 8-летнего наблюдения, в 56% случаев летальный исход объяснялся вариациями заболеваний, при которых развилась ТЭЛА, и в 43,9% — вариациями факторов, связанных с ошибочной врачебной стратегией [10]. По данным всего 10-летнего периода, у пациентов, для которых, согласно патологоанатомическим протоколам, ТЭЛА стала основной причиной смерти, в 81,5% случаев летальный исход объяснялся вариациями заболеваний, при которых развилась ТЭЛА, и в 18,2% — вариациями ошибочной врачебной стратегии, связанной с диагностикой и лечением тромбоэмболии. По итоговым данным исследования, сумма раздельных детерминаций этих факторов оказалась равной 99,7%, коэффициент общей детерминации случаи смерти от ТЭЛА прочими факторами объясняет только в 0,3%.

По расчетам для всех периодов наблюдения (5-, 7-, 8- и 10-летнего) $b_{1,2}, b_{2,1} > 0$, следовательно, во всех случаях между приведенными факторами (x_1 и x_2) и результатом (y) связь прямая. Сравнение коэффициентов корреляции ($г_{x_1, y}, г_{x_2, y}, г_{x_1, x_2}$) для всех периодов наблюдения показало, что связь обоих объясняющих

факторов (x_1 и x_2) как с результирующей переменной y , так и между собой сильная, так как значения коэффициентов корреляции ($г_{x_1, y}, г_{x_2, y}, г_{x_1, x_2}$) во всех случаях близки к 1.

В отношении прочих факторов, на которые приходилось, по результатам 10-летнего периода, 0,3%, следует отметить, что значение их влияния в настоящее время недооценивается либо они пока неизвестны в достаточной мере медицинской науке.

Обобщая изложенное, следует отметить, что в течение 10-летнего периода обнаружено направленное изменение данных в виде постепенного увеличения вклада вариаций нозологических форм и снижения вклада врачебной тактики в развитие летального исхода пациентов с ТЭЛА. При изучении причин полученных фактов выявлен рост числа заболеваний и, соответственно, ФР у отдельно взятого пациента с ТЭЛА, рассматриваемых как врачами, так и патологоанатомической службой в качестве основной патологии в течение исследуемого 10-летнего периода. Согласно полученным данным, прослеживается утяжеление соматического статуса пациентов с ТЭЛА. Так, по данным 5-летнего периода, на одного пациента приходилось в среднем 1,4 заболевания, рассматриваемых в рубрике основной патологии, по данным 7-летнего

Таблица 1. Основные нозологические формы и синдромы (состояния) у пациентов с фатальной ТЭЛА (2003–2012 гг.)

Нозологические формы и состояния	Мужчины (n=169)	Женщины (n=250)	Всего (n=419)
ИБС	136 (80,5)	198 (79,2)	334 (79,7)
ПИКС	68 (40,2)	62 (25)	130 (31)
ОИМ	17 (10,1)	25 (10)	42 (10)
Артериальная гипертензия	122 (72,2)	197 (79)	319 (76,1)
Пороки сердца	3 (1,8)	16 (6,4)	19 (4,5)
Ревматическая болезнь сердца	3 (1,8)	5 (2)	8 (1,9)
Инфекционный эндокардит	—	1 (0,4)	1 (0,2)
ФП	45 (26,6)	82 (32,8)	127 (30,3)
постоянная	33 (19,5)	68 (27)	101 (24,1)
пароксизмальная	12 (7,1)	16 (6,4)	28 (6,7)
Экстрасистолия	13 (7,7)	14 (5,6)	27 (6,4)
Блокада правой ножки пучка Гиса	—	14 (5,6)	14 (3,3)
Другие НРС	4 (2,4)	11 (4,4)	15 (3,6)
Имплантация ЭКС	1 (0,6)	4 (1,6)	5 (1,2)
Диффузный миокардит	1 (0,6)	—	1 (0,2)
ХСН I—III стадии	136 (80,5)	198 (79,2)	334 (79,7)
В стадии декомпенсации	43 (25,4)	59 (23,6)	102 (24,3)
Дилатационная кардиопатия	10 (5,9)*	2 (0,8)*	12 (2,9)
СД 2-го типа	43 (25,4)	76 (30,4)	119 (28,4)
ОНМК	25 (14,8)	36 (14,4)	61 (14,6)
Стенозирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	2 (1,2)	—	2 (0,4)
Анемия	16 (9,5)	31 (12,4)	47 (11,2)
Клинические проявления ТГВ НК	32 (18,9)	51 (20,4)	83 (19,8)
ХЛС	24 (14,2)	24 (9,6)	48 (11,5)
Онкологические заболевания	52 (30,8)	81 (32,4)	133 (31,7)
доброкачественные	21 (12,4)	43 (17,2)	64 (15,3)
злокачественные	33 (19,5)	41 (16,4)	74 (18)
Постоянный кава-фильтр	1 (0,6)	1 (0,4)	2 (1,2)
Заболевания легких в целом	82 (48,5)	104 (41,6)	186 (44,4)
пневмония	3 (1,8)	16 (6,4)	19 (4,5)
ХОБЛ	42 (24,9)	44 (17,6)	86 (20,5)
Тяжелый воспалительный процесс	78 (46,2)	100 (40)	178 (42,5)
ХВН	5 (3)	18 (7,2)	22 (5,3)

Примечание. Здесь и в табл. 2 данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). ХВН — хроническая венозная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЛА — легочная артерия; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ФП — фибрилляция предсердий; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ТГВ — тромбоз глубоких вен; НК — нижние конечности; ХЛС — хроническое легочное сердце; * — статистически значимое различие между мужчинами и женщинами $p < 0,05$.

Таблица 2. Распространенность ФР развития тромбоэмболии в группе фатальной ТЭЛА (2003–2012 гг.)

ФР развития ТЭЛА	Мужчины (n=169)	Женщины (n=250)	Всего (n=419)
Значительные предрасполагающие факторы			
Переломы костей бедра, голени	4 (2,4)	6 (2,4)	10 (2,4)
Компрессионный перелом позвонка T _{xii}	—	—	—
Протезирование тазобедренного, коленного сустава	1 (0,6)	1 (0,4)	2 (0,5)
Объемная операция	32 (18,9)	46 (18,4)	78 (18,6)
Умеренные предрасполагающие факторы			
Прием комбинированных пероральных контрацептивов	—	2 (0,8)	2 (0,5)
ОНМК	25 (14,8)	36 (14,4)	61 (14,6)
Рецидивирующее течение тромбоэмболии	60 (35,5)	69 (27,6)	129 (30,8)
Тромбофилия	1 (0,6)	—	1 (0,2)
Онкологические заболевания	33 (19,5)	41 (16,4)	74 (18)
Катетеризация центральной вены	146 (86,4)	164 (65,6)	310 (74)
ХСН II—III стадии	97 (57,4)	144 (57,6)	241 (57,5)
ДН	1 (0,6)	2 (0,4)	3 (0,7)
ЗГТ	—	3 (1,2)	3 (0,7)
Беременность (постнатальный период)	—	1 (0,4)	1 (0,2)
Незначительные предрасполагающие факторы			
Беременность (дородовый период)	—	2 (0,8)	2 (0,5)
Тромбофлебит	20 (11,8)	34 (13,6)	54 (12,9)
Варикозная болезнь ВНК	4 (2,4)	5 (2)	9 (2,1)
Постельный режим более 3 дней	141 (83,4)	219 (87,6)	360 (85,9)
Пожилой возраст	115 (68)	182 (72,8)	297 (70,9)
Ожирение	45 (26,6)	85 (34)	130 (31)
Идиопатическая ТЭЛА	1 (0,6)	1 (0,4)	2 (0,2)

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ЗГТ — заместительная гормональная терапия; ДН — дыхательная недостаточность; ВНК — вены нижних конечностей; ФР — факторы риска.

периода — 1,8 заболевания, по данным 8-летнего периода — 1,96, а по результатам расчетов на 10-летний период — уже более 3 единиц нозологий, на фоне которых развивалась ТЭЛА. Таким образом, в течение периода наблюдения отмечен рост числа нозологической патологии у пациентов с тромбоэмболией. Однако нам не удалось выявить решающего влияния на летальный исход какого-либо из перечисленных факторов или заболеваний в отдельности. Существенная роль патологии, при которой развивалась ТЭЛА, в летальном исходе была показана и другими учеными, по данным которых, проведение комбинированной профилактики ВТЭО (низкомолекулярные гепарины и эластический трикотаж) у лиц с ФР развития тромбоэмболии не сопровождалось уменьшением числа случаев смерти от любой причины [11, 12]. Кроме того, по данным Регистра нами выявлено некоторое уменьшение числа случаев ТЭЛА за исследуемый период при увеличении частоты ее фатального течения. Так, если в 2003 г. 49,4% случаев эмболии расценены как фатальные, то в 2012 г. — 67,4%.

Согласно представленным данным, в течение исследования прослеживается некоторая динамика снижения показателя вариации диагностики и применявшейся врачебной стратегии в отношении их вклада в летальный исход. При этом мы не наблюдали существенного улучшения качества диагностики легочной эмболии или изменения порядка и способов оказания медицинской помощи пациентам. Возможно, определенную позитивную роль в отношении снижения частоты новых случаев тромбоэмболии и снижения вклада вариаций врачебных ошибок сыграло изменение способов ведения пациентов с риском развития тромбоэмболических осложнений. В течение последних лет произошло расширение показа-

ний для длительного приема варфарина по другим, не связанным непосредственно с ТЭЛА, причинам. Так, согласно современным рекомендациям, длительный прием варфарина показан пациентам с протезированными клапанами сердца, для вторичной профилактики коронарных осложнений при непереносимости ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, при повышенном риске развития инсульта у лиц с фибрилляцией предсердий [13].

Выводы

Таким образом, при анализе базы данных 10-летнего госпитального Регистра тромбоэмболии легочной артерии выявлено увеличение количества нозологических форм, относящихся к рубрике основных заболеваний у отдельного пациента с легочной эмболией и летальным исходом, показана возрастающая роль основной нозологической патологии в развитии летального исхода у этого контингента больных. Учитывая изложенное, с точки зрения практической медицины необходимо уделять серьезное внимание мероприятиям, направленным на профилактику прогрессирования и обострений имеющихся у пациентов хронических заболеваний, широко использовать рекомендованные способы антитромботической профилактики, особенно при наличии множественной соматической патологии, в том числе в процессе госпитализации [14–17]. Поскольку указанные позиции имеют решающее значение в отношении развития тромбоэмболии легочной артерии и исхода госпитализации, их соблюдение может существенно повлиять на прогноз у госпитализированных пациентов.

Сведения об авторах:

Ворожцова И.Н. – вед.н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБНУ НИИ кардиологии, Томск; д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск.

ФГБНУ НИИ кардиологии, Томск

Васильцева О.Я. – к.м.н., ст.н.с. отделения ишемической болезни сердца и атеросклероза.

Карпов Р.С. – д.м.н., проф., акад. РАН, директор Института.

Крестинин А.В. – аспирант.

ОГУЗ областное бюро медицинской статистики, Томск

Стефанова Е.В. – статист бюро.

E-mail: vasil'tseva@cardio-tomsk.ru

Information about the author:

Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russia

Oxana Ya. Vasil'tseva - MD.

E-mail: vasil'tseva@cardio-tomsk.ru

Литература/REFERENCES

1. Vorob'jov P.A. Diagnostika i lechenie patologii gemostaza. M.: N"JuDIAMED 2011;410 s. Russian (Воробьев П.А. Диагностика и лечение патологии гемостаза. М.: НЬЮДИАМЕД 2011;410 с.)
2. Patologicheskaja anatomija. Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. M.A. Pal'cev, L.V. Kakturskij, O.V. Zajrat'janc. M: GEOTAR-Media, 2011; S. 375–378. Russian (Патологическая анатомия. Национальное руководство. Под ред. М.А. Пальцева, Л.В. Кактурского, О.В. Зайратьянц. М: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с.375–378.)
3. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij. Flebologija 2010;1:2–37. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий. Флебология 2010;1:2–37.)
4. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008;29:2276–2315.
5. Giljarevskij S.R. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju jembolii legochnoj arterii: osnovnye položenija evropejskikh klinicheskikh rekomendacij po diagnostike i lecheniju trombojembolii legochnoj arterii. Chast' I. Podhody k diagnostike jembolii legochnoj arterii. Serdce 2009;5:270–289. Russian (Гиляревский С.Р. Современные подходы к диагностике и лечению эмболии легочной артерии: основные положения европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению тромбозов легочной артерии. Часть I. Подходы к диагностике эмболии легочной артерии. Сердце 2009;5:270–289.)
6. Vlasov V.V. Jepidemiologija: uchebnoe posobie. M.: GOEOTAR-Media 2006; 462 Russian (Власов В.В. Эпидемиология: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа 2006; 462)
7. Rebrova O.Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. Moskva: Media Sfera 2006; 305 p. Russian (Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиа Сфера 2006;305 с.)
8. Petri A., Sjebin K. Nagljadnaja medicinskaja statistika. Per. s angl. pod red. V.P. Leonova, izd.2. M.: GEOTAR-Media 2010;168 S. Russian (Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. с англ. под ред. В.П. Леонова, изд. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010;168 с.)
9. Vasil'ceva O.Ja., Krestinin A.V., Shhipunov E.F. et al. Registr pacientov s zabolevanijami serdechno-sosudistoj sistemy: svidetel'stvo o registracii jelektronnogo resursa № 17631. zayavl. 28.11.2009; opubl. 01.12.2011. Navigator v mire nauki i obrazovanija № 11 (30) nojabr' 2011, 28 s. Russian (Васильцева О.Я., Крестинин А.В., Щипунов Е.Ф. и др. Регистр пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: свидетельство о регистрации электронного ресурса № 17631.; заявл. 28.11.2009; опубл. 01.12.2011. Навигатор в мире науки и образования №11 (30) ноябрь 2011, 28 с.)
10. Vasil'ceva O.Ja., Vorozhcova I.N., Krestinin A.V. et al. Faktory riska novyx sluchaev trombojembolii legochnoj arterii i ejo ishod po dannym avtopsii. Kardiologicheskaja terapija i profilaktika 2012;5:45–48. Russian (Васильцева О. Я., Ворожцова И. Н., Крестинин А.В. и др. Факторы риска новых случаев тромбозов легочной артерии и ее исход по данным аутопсии. Кардиологическая терапия и профилактика 2012;5:45–48.)
11. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2014;35(43):3033–3073.
12. Kakkar A.K., Cimminiello C., Goldhaber S.Z. et al. Low-Molecular-Weight Heparin and Mortality in Acutely Ill Medical Patients. N Engl J Med 2011;365:2463–2472.
13. Novikova N.A., Regushevskaja D.V. Varfarin: mesto v sovremennoj antikoaguljantnoj terapii. Russkij medicinskij zhurnal 2014;2:147–152. Russian (Новикова Н.А., Регушевская Д.В. Варфарин: место в современной антикоагулянтной терапии. Русский медицинский журнал 2014;2:147–152.)
14. Dibirov M.D. Profilaktika i lechenie tromboza poverhnostnyh i glubokih ven nizhnih konechnostej. Hirurg 2005;2:15–19. Russian (Дибиров М.Д. Профилактика и лечение тромбоза поверхностных и глубоких вен нижних конечностей. Хирург 2005;2:15–19.)
15. Borenshtejn A.I., Mironova E.N., Andrijashkin A.V., Zolotuhin I.A. Profilaktika venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij posle flebjeptomii. Flebologija 2012;4:30–34. Russian (Боренштейн А.И., Миронова Е.Н., Андрияшкин А.В., Золотухин И.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий после флебэктомии. Флебология 2012;4:30–34.)
16. Rocha A.T., de Vasconcellos A.G., da Luz Neto E.R. et al. Risk of Venous Thromboembolism and Efficacy of Thromboprophylaxis in Hospitalized Obese Medical Patients and in Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery. Systematic Review. Obesity Surgery 2006;16:1645–1655.
17. Javelov I.S. Profilaktika venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij u bol'nyh, gositalizirovannyh s nehirurgicheskimi zabolevanijami. Trudnyj pacient 2012;10(7):4–12. Russian (Явелов И.С. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями. Трудный пациент 2012;10(7):4–12.)

Поступила 25.06.15 (Received 25.06.15)

Компьютерная томография в оценке состояния атеросклеротических бляшек коронарных артерий при сравнении с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.42-47>¹Т.Н. ВЕСЕЛОВА, ¹М.С. ШАБАНОВА, ¹В.М. МИРОНОВ, ¹И.Н. МЕРКУЛОВА, ^{1,2}С.К. ТЕРНОВОЙ¹ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва; ²ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, МоскваКонтактная информация: Веселова Т.Н. E-mail: tnikveselova@gmail.com

Цель исследования. Определение информативности компьютерной томографической ангиографии (КТА) в оценке состояния атеросклеротических бляшек (АСБ) коронарных артерий и выявление признаков нестабильности бляшек при сравнении с данными внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ). **Материалы и методы.** Экстренная КТА в первые сутки госпитализации выполнена 52 пациентам с клинической картиной острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST, у 32 (61,5%) больных по данным КТА выявлены АСБ в коронарных артериях. ВСУЗИ было выполнено 32 больным (27 мужчинам, 5 женщинам), из которых у 22 диагностирована нестабильная стенокардия, у 10 — острый инфаркт миокарда (ОИМ) без подъема сегмента ST. Средний возраст больных составил $58 \pm 11,4$ года. Всего с помощью ВСУЗИ исследованы 50 АСБ в 45 коронарных артериях, из них 39 АСБ оценивались методом ВСУЗИ с программой спектрального анализа. **Результаты.** Чувствительность и специфичность КТА в выявлении гемодинамически значимых стенозов ($\geq 50\%$ просвета) составили 97,67 и 71,4% соответственно. Корреляционный анализ показал высокую сопоставимость методов КТА и ВСУЗИ в определении бремени бляшки ($r=0,80$; $p<0,0001$ при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,67 до 0,88), протяженности бляшки ($r=0,75$; $p<0,0001$ при 95% ДИ от 0,60 до 0,85), индекса ремоделирования ($r=0,62$; $p<0,0001$ при 95% ДИ от 0,40 до 0,77). Пороговое значение «зоны низкой плотности» бляшки, характерное для тонкокапсульной фиброатеромы (ФАТК), составило ≤ 41 единиц Хаунсфилда (чувствительность 82%; специфичность 86%; площадь под кривой 0,824 при 95% ДИ от 0,615 до 0,947; $p<0,0005$). **Заключение.** КТА является неинвазивным методом быстрой оценки состояния АСБ в коронарных артериях, что подтверждено сравнительным анализом данных КТ и ВСУЗИ, в том числе при определении наиболее важных признаков нестабильности бляшки, таких как наличие участка низкой плотности и положительного ремоделирования артерии на уровне бляшки.

Ключевые слова: компьютерная томография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, атеросклеротические бляшки, коронарные артерии, «зона низкой плотности» бляшки, индекс ремоделирования.

Computed Tomography in the Evaluation of Coronary Atherosclerotic Plaques: Comparison With Intravascular Ultrasound

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.42-47>¹T.N. VESELOVA, ¹M.S. SHABANOVA, ¹V.M. MIRONOV, ¹I.N. MERKULOVA, ^{1,2}S.K. TERNOVOY¹Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia; ²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, RussiaContact information: Veselova T.N. E-mail: tnikveselova@gmail.com

Purpose. Determination of computed tomography angiography (CTA) informativeness in assessment of state of atherosclerotic coronary plaque (ACP) and identification of signs of its instability compared with intravascular ultrasound (IVUS). **Materials and methods.** Coronary CTA was carried out in 52 patients with clinical presentation of non-ST elevation (NSTEMI) acute coronary syndrome on the first day of hospitalization. ACPs were identified in 32 of 52 patients (61.5%). IVUS was performed in 32 patients (mean age 58 ± 11.4 years, 27 men, 5 women, 22 with unstable angina, 10 with NSTEMI myocardial infarction) and 50 plaques in 45 coronary arteries were characterized (39 with spectral analysis of IVUS data). All data were compared with the results of coronary CTA. **Results.** Sensitivity and specificity of CTA in the detection of stenosis $> 50\%$ were 97.67 and 71.40%, respectively. Correlation analysis showed a high comparability of methods in determining plaque burden ($r=0.80$, 95% confidence interval [CI] 0.67 — 0.88, $p<0.0001$), plaque length ($r=0.75$, 95%CI 0.60 — 0.85, $p<0.0001$), and remodeling index ($r=0.62$, 95%CI 0.40 — 0.77, $p<0.0001$). Threshold value for «low-density areas» of plaques typical for thin cap fibroatheroma was ≤ 41 Hounsfield units (sensitivity 82%; specificity 86%; area under the curve 0.824; 95% CI 0.615 — 0.947, $p<0.0005$). **Conclusion.** Coronary CTA is a non-invasive method for rapid characterization of ACP. CT results correlate well with IVUS data, including identification of such important signs of plaque instability as presence of «low-density zone» and positive remodeling at the plaque level.

Key words: computed tomography; intravascular ultrasound; atherosclerotic plaque; coronary arteries; low-density zone; remodelling index.

Компьютерная томография (КТ) — высокоинформативный метод диагностики в кардиологии [1], а КТ-ангиография (КТА) входит в алгоритм обследования пациентов с низким и средним риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) [2, 3]. Возможности современной КТА позволяют

получать изображения коронарных артерий (КА) хорошего качества благодаря одномоментному сканированию всей области сердца, что обеспечивает высокую точность метода по сравнению с инвазивной коронарографией (КГ) [4]. Степень сужения просвета КА обычно используется для постановки диагноза и определения тактики лечения больных ИБС. Однако КТА не ограничивается оценкой просвета КА, поскольку дает дополнительную информацию о морфологии и объеме атеросклеротической бляшки (АСБ), а

также степени ремоделирования артерии [5]. В клинической практике для оценки состояния АСБ широко используется внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), которое позволяет оценить состояние просвета и стенки КА с помощью визуального и количественного анализа изображений поперечного сечения сосуда [6–8]. Хотя ВСУЗИ является референтным методом оценки состава и объема коронарной АСБ в клинических исследованиях [9, 10], тем не менее это дорогостоящая инвазивная процедура, которая проводится в современных научных кардиологических центрах и редко выполняется в обычной клинической практике. Поэтому возможность неинвазивной оценки состояния АСБ методом КТА и, прежде всего, выявление нестабильных АСБ в КА является перспективным направлением кардиодиагностики [11–16].

Целью данного исследования являются определение информативности КТА в оценке состояния АСБ и выявление признаков нестабильности бляшки по сравнению с данными ВСУЗИ.

Материалы и методы

Дизайн исследования. На первом этапе в исследование были включены 52 пациента с клинической картиной острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST. Всем пациентам была выполнена экстренная КТА КА в первые сутки госпитализации. У 32 (61,5%) из 52 пациентов по данным КТА были выявлены АСБ в КА. Этой группе пациентов было выполнено ВСУЗИ. Каждому из 32 пациентов ВСУЗИ было выполнено в 1, 2 или 3 КА. Всего с помощью ВСУЗИ исследовано 50 АСБ в 45 КА, из них 39 АСБ оценивались методом ВСУЗИ с программой спектрального анализа. Данные ВСУЗИ в «серой шкале» и ВСУЗИ с функцией спектрального анализа сравнивались с результатами КТА.

Характеристика исследуемой группы больных. В сравнительное исследование включены 32 пациента (27 мужчин, 5 женщин), из которых у 22 диагностирована нестабильная

стенокардия, у 10 — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. Средний возраст больных составил $58 \pm 11,4$ года. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице.

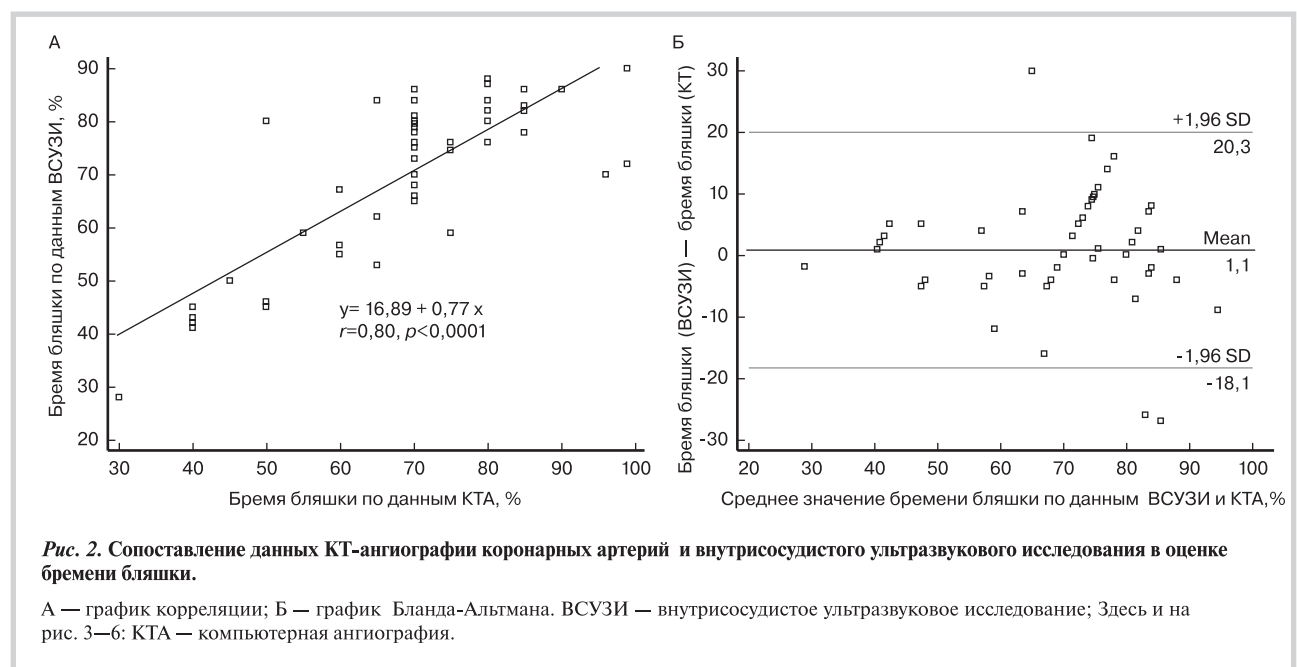
Таблица. Общая характеристика больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (n=32)

Характеристика	Значение
Мужской пол	27 (84,4)
Возраст, годы	$58 \pm 11,4$
Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST	10 (31,3)
Нестабильная стенокардия	22 (68,7)
Сахарный диабет	4 (12,5)
Артериальная гипертензия	24 (75)
Гиперхолестеринемия	13 (40,6)
Курение	15 (46,9)
Алиментарное ожирение	7 (21,9)
Отягощенный семейный анамнез	??? (19,8)

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или $M \pm SD$ — среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

ВСУЗИ с функцией спектрального анализа. ВСУЗИ КА с функцией спектрального анализа с целью уточнения морфологии АСБ КА и признаков нестабильности в них проводили на аппарате Boston Scientific IVUS Console с использованием внутрисосудистого ультразвукового датчика Atlantis 40 МГц.

С помощью проводника в пораженную КА диаметром не менее 2,5 мм и остаточным просветом не менее 1,5 мм вводили вышеуказанный датчик и выполняли обратную тракцию в автоматическом режиме со скоростью 0,5 или 1 мм/с. Протяженность одной тракции составляла не менее 40 мм, максимальная длина 90 мм. Длина датчика позволяла охватить зону интереса в проксимальных отделах КА протяженностью 90 мм. В дальнейшем выполняли спектральный



анализ полученных изображений с определением структуры АСБ в режиме IMAP.

КТА КА. КТА выполняли на компьютерном томографе Aquilion 64 с электрокардиографической синхронизацией при задержке дыхания пациента. До исследования в локтевую вену устанавливали пластиковый внутривенный катетер калибром 1—1,3 мм и накладывали электроды электрокардиографа для регистрации основных отведений. Исследование проводили в положении пациента лежа на спине при движении стола от головы к ногам от уровня дуги аорты до диафрагмы.

Протокол КТ сердца включал выполнение топограммы, нативную и артериальную фазы исследования: 1-я фаза (нативная) выполнялась до введения контрастного препарата; 2-я фаза (артериальная) — в спиральном режиме томографии, который обеспечивает одновременное получение 64 срезов толщиной 0,5 мм за 400 мс (время полного оборота трубки) при непрерывном движении стола с пациентом.

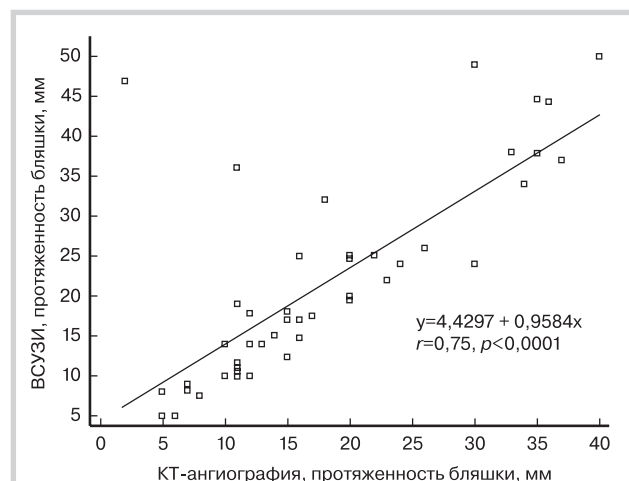


Рис. 3. График корреляции протяженности бляшки по данным КТ-ангиографии коронарных артерий и внутрисосудистого ультразвукового исследования.

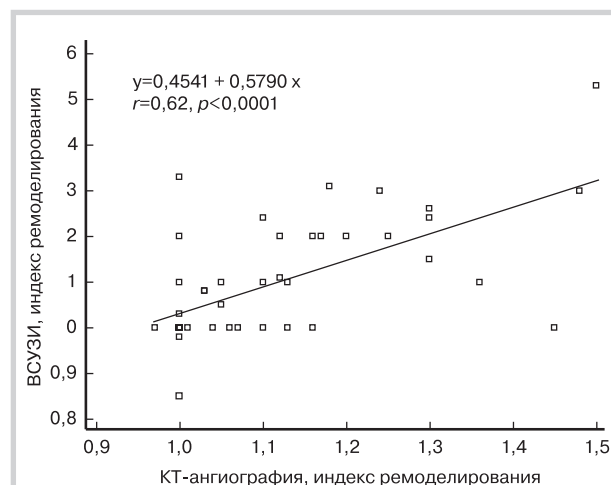


Рис. 4. График корреляции между показателями индекса ремоделирования по данным КТ-ангиографии коронарных артерий и внутрисосудистого ультразвукового исследования.

Ток и напряжение на трубке составляли соответственно 400 мА и 120 кВ. Контрастный препарат (оптирей-350 или омнипак-350) в дозе 100—150 мл (1,5 мл на 1 кг массы тела) вводили внутривенно со скоростью 5 мл/с автоматическим шприцем.

Для оценки АСБ выполняли трехмерные и мультипланарные реконструкции изображений КА, затем в ее просвете отмечали зону локализации АСБ, на уровне которой автоматически получали серию изображений в поперечной плоскости толщиной 1 мм (рис. 1, см. цв. вклейку).

Анализ данных КТА и ВСУЗИ

Визуальная оценка состояния АСБ включала определение микрокальцинатов в структуре бляшки, наличие изъязвлений и надрывов интимы.

Количественный анализ состояния АСБ по данным КТА и ВСУЗИ включал определение следующих параметров: 1 — процент площади артерии, занимаемой АСБ, или бремя бляшки; 2 — протяженность бляшки (см); 3 — индекс ремоделирования (ИР) артерии на уровне бляшки. Расчет перечисленных параметров проводился полуавтоматически с использованием единых стандартных методов расчета для КТА и ВСУЗИ.

Бремя бляшки (%) рассчитывали по формуле:

$$(1 - S_{\min} / S_{\text{сосуда}}) \times 100\%, \text{ где}$$

$S_{\min}$ — минимальная площадь просвета, $S_{\text{сосуда}}$ — площадь сосуда на уровне бляшки.

ИР рассчитывали по формуле: $\text{ИР} = D1/D2$, где

ИР — индекс ремоделирования, D1 — диаметр КА на уровне бляшки, D2 — диаметр КА на уровне референтного сегмента. Референтный участок — участок с наибольшим просветом в том же сегменте артерии (до 10 мм от АСБ). $\text{ИР} \leq 0,95$ соответствует отрицательному ремоделированию, $\text{ИР} \geq 1,05$ — положительному. Положительное ремоделирование характерно для нестабильной АСБ [17, 18].

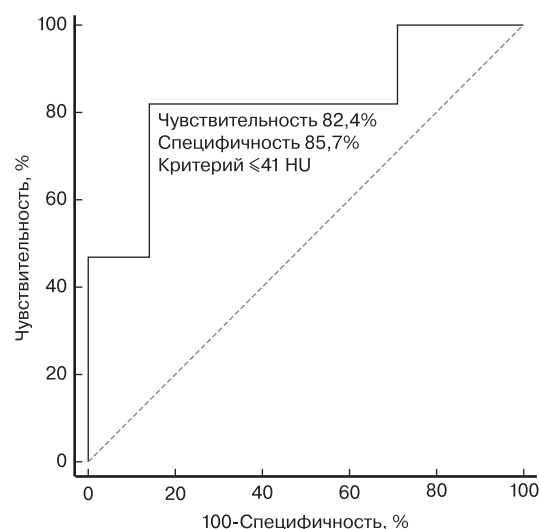


Рис. 5. ROC-кривая для расчета пограничного значения «зоны низкой плотности» бляшки по данным КТ-ангиографии коронарных артерий для прогнозирования тонкокапсульной фибротеромы.

Помимо перечисленных параметров, по данным КТА оценивалась так называемая зона низкой плотности (low-density zone) в структуре АСБ. «Зона низкой плотности» визуально определялась как наиболее темный участок, который обводился курсором и оценивался количественно в единицах Хаунсфилда (Hounsfield units, HU). «Зона низкой плотности» менее 30 HU является косвенным компьютерно-томографическим признаком наличия в АСБ большого липидного ядра [19].

При ВСУЗИ с функцией спектрального анализа состав АСБ распознается за счет радиочастотных характеристик отраженного ультразвукового сигнала от стенки артерии. Основным компонентам бляшки, к которым относятся фиброзный, фиброзно-липидный, некротический и кальцинированный, автоматически присваивается соответствующий цветовой код. В зависимости от преобладания того или иного компонента выделяют 5 типов бляшек: 1 — патологическое утолщение интимы; 2 — фиброзная АСБ; 3 — фиброзно-кальцинированная АСБ; 4 — фиброатерома; 5 — тонко-капсульная фиброатерома (ФАТК) [20].

Наиболее уязвимой или нестабильной бляшкой считается ФАТК. КТА и ВСУЗИ с функцией спектрального анализа не обладают достаточной разрешающей способностью для определения толщины фиброзной капсулы. Однако данные ВСУЗИ с функцией спектрального анализа позволяют косвенно судить о наличии тонкой капсулы в отсутствие визуализации фиброзной ткани, отделяющей просвет сосуда от некротического компонента на протяжении не менее 30 градусов, и большом содержании некротического ядра (более 10%) по отношению к общему объему бляшки.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ выполняли с использованием программы Microsoft Excel и пакетов статистических программ MedCalc Software. Количественные переменные описывали числом больных, средним арифметическим значением с использованием стандартного отклонения. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Определение пограничных значений минимальной плотности АСБ проводили с построением ROC-кривых и расчетом площади под кривой. Анализ сопоставимости результатов КТА и ВСУЗИ выполняли с помощью расчета коэффициента корреляции Спирмена и построением диаграммы рассеяния по Бланду—Альтману.

Результаты

В сравнительный анализ данных КТА и ВСУЗИ включены 50 АСБ, из них 26 бляшек определялись в симптом-связанных артериях.

Стенозы $\geq 50\%$ по данным ВСУЗИ определялись в 43 сегментах КА, из них совпадения с данными КТА регистрировались в 42 сегментах — чувствительность составила 97,67%; стенозы $< 50\%$ определялись по данным ВСУЗИ в 7 сегментах, из них совпадения с данными КТА регистрировались в 5 сегментах — специфичность составила 71,4%.

Корреляционный анализ показал высокую сопоставимость бремени бляшки по данным КТА и ВСУЗИ ($r=0,80$; $p<0,0001$ при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,67 до 0,88) (рис. 2, А). Средняя ошибка при измерении бремени бляшки, измеренного на уровне одного и того же сегмента методами

КТА и ВСУЗИ, составила 1,1 % (рис. 2, Б). Значения бремени бляшки по данным КТА и ВСУЗИ статистически значимо не различались: $69,0 \pm 15,7$ и $70,2 \pm 2,0\%$ соответственно (при 95% ДИ от 5,08 до 7,18; $p=0,73$).

По данным КТА отмечалась незначительная переоценка протяженности бляшки по сравнению с ВСУЗИ: соответственно $2,3 \pm 1,2$ и $1,8 \pm 0,9$ см (при 95% ДИ от 1,5 до 9,4; $p=0,16$), однако эти различия не достигли статистической значимости. Корреляционный анализ показал высокую сопоставимость протяженности бляшки по данным КТА и ВСУЗИ ($r=0,75$; $p<0,0001$; при 95% ДИ от 0,60 до 0,85) (рис. 3).

Оценить ремоделирование КА на уровне бляшки в 5 (10%) случаях не представлялось возможным вследствие устьевых или бифуркационных поражений. Средние значения ИР на уровне бляшки по данным КТА и ВСУЗИ составили $1,11 \pm 0,13$ и $1,10 \pm 0,13$ соответственно (при 95% ДИ от 0,07 до 0,04; $p=0,62$), а корреляционный анализ показал хорошую сопоставимость методов в определении ИР ($r=0,62$; $p<0,0001$ при 95% ДИ от 0,40 до 0,77) (рис. 4).

Микрокальцинаты по данным ВСУЗИ определялись в 22 из 50 бляшек, из них совпадения с данными КТА регистрировались лишь в 13 (59,1%) бляшках. По данным ВСУЗИ выявлены 10 (20%) бляшек с надрывом интимы, из них только в 2 бляшках определялись КТ-признаки диссекции.

Среди бляшек, которые были оценены методом ВСУЗИ с функцией спектрального анализа ($n=39$), в 14 при проведении КТА определить наличие или отсутствие «зоны низкой плотности» было невозможно из-за выраженного кальциноза или малого размера бляшки. Таким образом, количественная оценка плотности бляшки была проведена в 24 случаях. В 17 (70,8%) из 24 бляшек по данным ВСУЗИ выявлены признаки ФАТК. Пороговое значение «зоны низкой плотности» бляшки, характерное для ФАТК, составило ≤ 41 HU (чувствительность 82%; специфичность 86%; площадь под кривой 0,824 при 95% ДИ от 0,615 до 0,947; $p<0,0005$) (рис. 5).

На рис. 6 (см. цв. вклейку) представлены изображения инвазивной КГ с ВСУЗИ с функцией спектрального анализа бляшки и КТА с функцией «цветового кодирования» бляшки.

Обсуждение

КТА является наиболее изученным методом неинвазивной оценки состояния АСБ в КА. За последние 5 лет проведено большое количество научных исследований, доказывающих высокую информативность КТА в определении состава и морфологических особенностей АСБ [21—24]. Однако в отечественной литературе опубликованы единичные работы, посвященные этой проблеме [25, 26]. В представленной работе впервые в нашей стране проведен сравнительный анализ состояния коронарных бляшек по данным КТА и ВСУЗИ у больных с ОКС, который показал высокую сопоставимость методов для определения бремени бляшки ($r=0,80$; $p<0,0001$) и ИР ($r=0,62$; $p<0,0001$). Среднее значение ИР по группе составило 1,1 по данным обоих методов. Таким образом, у большинства пациентов с ОКС определялось положительное ремоделирование артерии на уровне АСБ, что является косвенным признаком ее нестабильности [27]. Наши результаты согласуются с данными M.J. Voogers и соавт. [28], которые выявили выраженную корреляцию показателей КТА и ВСУЗИ при оценке значе-

ний минимального просвета сосуда ($r=0,75$; $p<0,001$), степени сужения просвета ($r=0,79$; $p<0,001$), бремени бляшки ($r=0,70$; $p<0,001$) и ИР ($r=0,56$; $p<0,001$).

Наличие микрокальцинатов в структуре АСБ рассматривается рядом авторов как признак ее уязвимости [29]. В нашем исследовании в 40,9% бляшек данные КТА не совпадали с данными ВСУЗИ, что в большинстве случаев можно объяснить различными критериями оценки микрокальцинатов и завышением площади кальциноза из-за артефактов по данным обоих методов.

Наиболее значимым КТ-критерием нестабильности АСБ, косвенно указывающим на большое липидное ядро в ее структуре, считается наличие «зоны низкой плотности». В проспективном исследовании S. Motoyama и соавт. [30] выявление этого показателя наряду с положительным ремоделированием артерии указывало на высокую вероятность развития ОКС. В нашей работе с помощью ROC-анализа мы определили, что наличие в АСБ участка плотностью ≤ 41 HU является достоверным КТ-критерием ФАТК.

Заключение

Компьютерная томографическая ангиография является неинвазивным методом быстрой оценки состояния атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

Полученные при компьютерной томографии характеристики атеросклеротических бляшек хорошо коррелируют с показателями внутрисосудистого ультразвукового исследования, в том числе при оценке одного из наиболее важных признаков нестабильности атеросклеротической бляшки — положительного ремоделирования артерии на уровне бляшки.

Наличие в бляшке участка плотностью ≤ 41 HU с высокой вероятностью указывает на тонкокапсульную фиброатерому.

Для оценки клинической значимости полученных при компьютерной томографии признаков нестабильности бляшки необходимы дальнейшие проспективные исследования по изучению роли компьютерной томографической ангиографии в выявлении предикторов развития острого коронарного синдрома.

Сведения об авторах:

Терновой С.К. – д.м.н., акад. РАН, проф., руков. отдела томографии ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва; зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва

Веселова Т.Н. – д.м.н., ст.н.с. отдела томографии.

Шабанова М.С. – аспирант отдела томографии.

Миронов В.М. – к.м.н., врач-кардиолог отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения.

Меркулова И.Н. – д.м.н., ст.н.с. отдела неотложной кардиологии.

E-mail: tnikeselova@gmail.com

Information about the author:

Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

Tatiana N. Veselova – MD.

E-mail: tnikeselova@gmail.com

Литература/REFERENCES

1. Dzhanhatova B.A., Kapanadze L.B., Serova N.S. Radiology in assessment of coronary arteries calcification. REJR 2015;5(1):58–65. Russian (Джанхатова Б.А., Капанадзе Л.Б., Серова Н.С. Лучевые методы оценки кальциноза коронарных артерий. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2015;5(1):58–65).
2. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
3. Montalescot G., Achenbach S., Andreotti F. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal 2013;34:2949–3003. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv296
4. Saremi F., Achenbach S. Coronary Plaque Characterization Using CT. American Journal of Roentgenology 2015;204(3):W249–W260. DOI: 10.2214/AJR.14.13760.
5. Cury R.C., Abbara S., Achenbach S. et al. CAD-RADS. Coronary Artery Disease — Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. J Cardiovasc Comput Tomogr 2016;10(4):269–281. DOI: 10.1016/j.jcct.2016.04.005.
6. Boogers M.J., Schuijf J.D., Kitslaar P.H. et al. Novel dedicated approach for automated quantification of stenosis severity on 64-slice multi-slice computed tomography: a comparison with quantitative coronary angiography. JACC Cardiovasc Imaging 2010;3:699–709. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.01.010.
7. Korosoglou G., Mueller D., Lehrke S. et al. Quantitative assessment of stenosis severity and atherosclerotic plaque composition using 256-slice computed tomography. Eur Radiol 2010;20:1841–1850. DOI: 10.1007/s00330-010-1753-3
8. Leber A.W., Knez A., von Ziegler F. et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol 2005;46:147–154. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.071
9. Scanlon P.J., Faxon D.P., Audet A.M. et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/

- American Heart Association Task Force on practiceguidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1756–1824. DOI:10.1016/S0735-1097(99)00126-6
10. de Graaf F.R., Schuijff J.D., van Velzen J.E. et al. Diagnostic accuracy of 320-row multidetector computed tomography coronary angiography in the noninvasive evaluation of significant coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010;31:1908–1915. DOI:10.1097/RLI.0b013e3181dfa312.
 11. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–832. DOI:10.1016/0735-1097(90)90282-T
 12. Marquering H.A., Dijkstra J., de Koning P.J. et al. Towards quantitative analysis of coronary CTA. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005;21:73–84. DOI: 10.1007/s10554-004-5341-y.
 13. Marquering H.A., Dijkstra J., Besnehard Q.J.A. et al. Coronary CT angiography: IVUS image fusion for quantitative plaque and stenosis analyses. *Med Imaging Vis Image-guided Proc Model* 2008;6918:1G1–1G10. doi:10.1117/12.772582
 14. Mintz G.S., Nissen S.E., Anderson W.D. et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1478–1492. DOI:10.1016/S0735-1097(01)01175-5.
 15. Pohle K., Achenbach S., MacNeill B. et al. Characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaque by multi-detector row CT: comparison to IVUS. *Atherosclerosis* 2007;190:174–180. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.013.
 16. Joshi S.B., Okabe T., Roswell R.O. et al. Accuracy of computed tomographic angiography for stenosis quantification using quantitative coronary angiography or intravascular ultrasound as the gold standard. *Am J Cardiol*. 2009;104:1047–1051. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.05.052
 17. Glagov S., Weisenberg E., Zarins C.K. et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316(22):1371–1375. DOI: 10.1056/nejm198705283162204
 18. Schoenhagen P., Ziada K.M., Kapadia S.R. et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;101(6):598–603. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.101.6.598>
 19. Motoyama S., Kondo T., Anno H. Atherosclerotic plaque characterization by 0.5-mm-slice multislice computed tomographic imaging. *Circ J* 2007;71(3):363–366. DOI: <http://doi.org/10.1253/circj.71.363://doi.org/10.1253/circj.71.363>
 20. Maehara A., Cristea E., Mintz G. et al. Definitions and Methodology for the Grayscale and Radiofrequency Intravascular Ultrasound and Coronary Angiographic Analyses. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging* 2012;5(3):1–9. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.11.019.
 21. Voros S., Rinehart S., Qian Z. et al. Prospective validation of standardized, 3-dimensional, quantitative coronary computed tomographic plaque measurements using radiofrequency backscatter intravascular ultrasound as reference standard in intermediate coronary arterial lesions: results from the ATLANTA (assessment of tissue characteristics, lesion morphology, and hemodynamics by angiography with fractional flow reserve, intravascular ultrasound and virtual histology, and noninvasive computed tomography in atherosclerotic plaques) I study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:198–208. doi: 10.1016/j.jcin.2010.10.008.
 22. Obaid D.R., Calvert P.A., Gopalan D. et al. Atherosclerotic plaque composition and classification identified by coronary computed tomography: assessment of computed tomography-generated plaque maps compared with virtual histology intravascular ultrasound and histology. *Circ Cardiovasc Imag* 2013;6(5):655–64. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000250.
 23. Puchner S.B., Liu T., Mayrhofer T. et al. High-Risk Plaque Detected on Coronary CT Angiography Predicts Acute Coronary Syndromes Independent of Significant Stenosis in Acute Chest Pain: Results From the ROMICAT-II Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(7):684–692. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.039.
 24. Puchner S.B., Ferencik M., Maurovich-Horvat P. et al. Iterative image reconstruction algorithms in coronary CT angiography improve the detection of lipid-core plaque--a comparison with histology. *Eur Radiol* 2015;25(1):15–23. DOI: 10.1007/s00330-014-3404-6.
 25. Veselova T.N., Merkulova I.N., Barysheva N.A. et al. Comparison of Characteristics of Atherosclerotic Plaques in Patients With Acute Coronary Syndrome and Stable Ischemic Heart Disease: Data of Multispiral Computed Tomography. *Cardiology* 2013;53(12):14–20. Russian (Веселова Т.Н., Меркулова И.Н., Барышева Н.А. и др. Сравнение особенностей атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца по данным мультиспиральной компьютерной томографии. *Кардиология* 2013;53(12):14–20).
 26. Ternovoy S.K., Veselova T.N. MDCT in detection of unstable coronary plaques. *REJR* 2014;4(1):7–14. Russian (Терновой С.К., Веселова Т.Н. МСКТ в выявлении нестабильных коронарных бляшек. *Российский электронный журнал лучевой диагностики* 2014;4(1):7–14).
 27. Yamagishi M., Terashima M., Awano K. et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):106–111. DOI:10.1016/S0735-1097(99)00533-1.
 28. Boogers M.J., Broersen A., van Velzen J.E. et al. Automated quantification of coronary plaque with computed tomography: comparison with intravascular ultrasound using a dedicated registration algorithm for fusion-based quantification. *Eur Heart J* 2012;33(8):1007–1016. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr465
 29. Kitagawa T., Yamamoto H., Horiguchi J. et al. Characterization of noncalcified coronary plaques and identification of culprit lesions in patients with acute coronary syndrome by 64-slice computed tomography. *JACC: Cardiovasc Imag* 2009;2(2):153–159. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.09.015
 30. Motoyama S., Ito H., Sarai M. et al. Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(4):337–346. DOI:10.1016/j.jacc.2015.05.069.

Поступила 10.09.16 (Received 10.09.16)

Определение концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа расширяет возможности в стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.48-58>

¹А.А. СКВОРЦОВ, ¹В.Н. ПРОТАСОВ, ¹О.Ю. НАРУСОВ, ²Д.Е. КОШКИНА, ¹С.Н. НАСОНОВА, ¹В.П. МАСЕНКО, ¹С.Н. ТЕРЕЩЕНКО

¹Институт клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва; ²ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Скворцов А.А. E-mail: skvortsov00@yandex.ru; Протасов В.Н. E-mail: protavn@mail.ru

Цель исследования. Оценить значение определения концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа для стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью (СН) при длительном наблюдении. **Материал и методы.** В проспективное исследование были включены 159 пациентов, госпитализированных с клинической картиной декомпенсации СН. При поступлении и в день выписки из стационара проводилось обследование с определением концентрации N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), высокочувствительного тропонина Т (hs-TnT) и растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа (sST2). Повторное определение биомаркеров проводилось через 3, 6 и 12 мес наблюдения. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала сердечно-сосудистую смерть, первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН с необходимостью введения внутривенных диуретиков и клиническую смерть больных с успешной реанимацией. **Результаты.** За время пребывания в стационаре у больных с декомпенсацией СН наблюдалось достоверное снижение концентрации sST2 с 60,5 (41,95; 92,87) нг/мл при поступлении в Отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ до 38,43 (24,67; 63,72) нг/мл ($\Delta\% = -30,13$ (-42,07; -17,64) % при выписке из стационара ($p < 0,0001$). Аналогично снижалась и концентрация NT-proBNP: с исходных 3615,0 (1578,0; 6289,3) пг/мл до 2165,5 (982,7; 4221,3) пг/мл; $\Delta\% = -38,27$ (-49,7; -24,34) % при выписке из клиники ($p < 0,0001$). В то же время значения hs-TnT за период пребывания в стационаре изменялись незначительно: при поступлении 29,95 (21,85; 49,63) пг/мл, при выписке 28,37 (21,29; 46,6) пг/мл. В течение года наблюдения ККТ достигли 56 (35,2%) пациентов. Всего было зарегистрировано 78 (49,1%) сердечно-сосудистых осложнений. В группе больных, не достигших конечной точки, концентрации маркеров были статистически значимо ниже, чем у пациентов, достигших таковой. При проведении ROC-анализа оказалось, что по сравнению с hs-TnT значения NT-proBNP и особенно sST2 при выписке были наиболее чувствительными к развитию ККТ за год наблюдения после декомпенсации СН: площадь под кривой (AUC) составила 0,665 (при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,557 до 0,774; $p = 0,005$), 0,727 (при 95% ДИ от 0,637 до 0,816; $p < 0,0001$) и 0,768 (при 95% ДИ от 0,682 до 0,854; $p < 0,0001$) соответственно. Максимальную прогностическую ценность значения sST2 при выписке имели для 180 дней наблюдения: AUC = 0,809 (при 95% ДИ от 0,726 до 0,921; $p < 0,0001$). Пациенты, не достигшие за период пребывания в стационаре отрезных значений NT-proBNP ≤ 1696 пг/мл и sST2 $\leq 37,8$ нг/мл, имели более высокий риск развития неблагоприятных исходов в течение года, относительный риск (ОР) составил соответственно 4,41 (при 95% ДИ от 1,41 до 9,624; $p < 0,0001$) для NT-proBNP и 6,755 (при 95% ДИ от 3,026 до 15,082; $p < 0,0001$) для sST2. Изменение концентрации sST2 за время пребывания в стационаре также имело большое прогностическое значение, и площадь под ROC-кривой составила 0,696 (при 95% ДИ от 0,596 до 0,796; $p < 0,0001$). Более высокий риск развития эпизода ККТ (ОР 3,68 при 95% ДИ от 2,05 до 6,64; $p < 0,0001$) как в кратковременном, так и долгосрочном периоде имели больные с недостаточной степенью снижения концентрации маркера: менее -28,3% ($\Delta\%$) за период пребывания в стационаре. При проведении многофакторного анализа было установлено, что концентрации sST2 у больных при выписке из стационара являлись самым мощным предиктором развития ККТ при длительном наблюдении ($\beta = 0,519$; $p < 0,0001$), способным улучшить прогностическую ценность любой из создаваемых клинико-биохимических моделей. При анализе изменения концентрации биомаркеров у больных в зависимости от наличия или отсутствия ККТ через 3, 6 и 12 мес наблюдения оказалось, что у 91,8% больных без эпизодов ККТ в исследовании уровень sST2 и NT-proBNP оставался ниже определенных отрезных значений этих биомаркеров при выписке из клиники: соответственно $< 37,8$ нг/мл и < 1696 пг/мл. **Вывод.** Для определения долгосрочного прогноза у больного с декомпенсацией СН достаточно определить концентрацию sST2 и/или NT-proBNP при выписке из клиники. Комбинация sST2 и NT-proBNP значительно расширяет возможности стратификации риска у больных после острой декомпенсации СН. Наиболее высокий риск сердечно-сосудистой смерти/повторной декомпенсации СН в течение года имеют пациенты с концентрацией sST2 $\geq 37,8$ нг/мл и NT-proBNP ≥ 1696 пг/мл при выписке из стационара. Серийное определение концентрации sST2 и NT-proBNP свидетельствует о необходимости снижения уровня этих биомаркеров ниже найденных отрезных значений (соответственно $< 37,8$ нг/мл и < 1696 пг/мл) при длительном наблюдении.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация сердечной недостаточности, стратификация риска, растворимый ST2-рецептор, NT-proBNP.

Suppression of Soluble Tumorigenicity 2 Increases Opportunities for Stratification of Long Term Risk After Acute Heart Failure Decompensation

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.48-58>

¹A.A. SKVORTSOV, ¹V.N. PROTASOV, ¹O.Yu. NARUSOV, ²D.E. KOSHKINA, ¹S.N. NASONOVA, ¹V.P. MASENKO, ¹S.N. TERESCHENKO

¹Institute of Cardiology of Russian Cardiology Scientific and Production Complex, Moscow, Russia; ²National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Contact information: Skvortsov A.A. E-mail: skvortsov00@yandex.ru; Protasov V.N. E-mail: protavn@mail.ru

Purpose: to evaluate the significance of soluble ST2-receptor (sST2) concentrations in patient (pts) risk stratification in with acute decompensated heart failure (ADHF) during long-term follow-up period. **Methods:** In the prospective single-center study were included 159 pts with ADHF III-IV FC NYHA. Blood samples to determine NT-proBNP, sST2, hsTnT concentration were collected at the admission and at discharge from the hospital, and after 3, 6 and 12 months of follow-up. The combined primary end point of the trial included cardiovascular (CV) death, hospitalization due to HF, episodes of HF deterioration needed additional i/v diuretics and CV death with successful resuscitation. **Results:** At admission all pts had elevated biomarker concentrations: NT-proBNP — 3615.5 (1578.0; 6289.3) pg/ml, sST2 — 60.49 (41.95; 92.87) ng/ml, hsTnT — 29.95 (21.85; 49.63) pg/ml; and at discharge: NT-proBNP — 2165.5 (982.7; 4221.2) pg/ml ($\Delta\% = -38.27 (-49.7; -24.34)\%$, $p < 0.0001$), sST2 — 38.43 (24.67; 63.72) ng/ml ($\Delta\% = -30.13 (-42.07; -17.64)\%$, $p < 0.0001$), and hsTnT — 28.37 (21.29; 46.6) pg/ml. During 1-year follow-up 56 pts (35.2 %) had 78 (49.1%) cardiovascular events. Biomarker concentrations in low risk pts (without CV events) were significantly lower compared with high risk pts (who have CV events). At the discharge NT-proBNP and sST2 concentrations had the most predictive capacity relatively the primary end point during 1-year follow-up: AUC=0.727 (95% CI 0.637–0.816), $p < 0.0001$, and AUC=0.768 (95% CI 0.682–0.854), $p < 0.0001$, respectively. Maximally sST2 values were predictive for 180 days period of follow-up: AUC=0.809 (95% CI 0.726–0.921; $p < 0.0001$). Lack of NT-proBNP and sST2 concentrations decrease below 1696 pg/ml and 37.8 ng/ml respectively were associated with the highest risk of CV events (HR 4.41 [95% CI 1.41–9.624], $p < 0.0001$ and HR 6.755 [95% CI 3.026– 15.082], $p < 0.0001$, respectively). Changes of sST2 concentration during the period of pts hospitalization were also prognostically important, AUC=0.696 (0.596-0.796); $p < 0.0001$. And pts with insufficient degree of sST2 concentrations reduction during the period of hospitalization ($\Delta\% < -28.3\%$) had the worst short-term and long-term prognosis [HR 3.68 (95% CI 2.05–6.64), $p < 0.0001$]. Values of sST2 at the discharge were the most significant independent predictor of CV events in long-term follow-up ($\beta = 0.519$, $p < 0.0001$). 91,8% of pts without CV events in the study had sST2 and NT-proBNP levels below 37.8 ng/ml and 1696 pg/ml respectively after 3, 6 and 12 months of follow-up. **Conclusion.** The values of soluble ST2-receptor over 37.8 ng/ml and NT-proBNP over 1696 pg/ml at the discharge from the hospital reflects the adverse prognosis in patients with ADHF. Serial determination of sST2 and NT-proBNP concentrations after discharge from the hospital indicates the necessity of reduction the levels of these biomarkers below the cut-off values ($< 37.8\text{ng/ml}$ and $< 1696\text{pg/ml}$ respectively) in pts with ADHF in long-term follow-up period.

Key words: chronic heart failure; decompensated heart failure; risk stratification; soluble ST2 receptor; NT-proBNP.

Сердечная недостаточность (СН) — глобальная проблема мирового здравоохранения. По данным Американской ассоциации сердца, в настоящее время в США насчитывается 5,7 млн больных с СН, причем ежегодно регистрируется 670 000 новых случаев развития этого тяжелого заболевания [1, 2]. Согласно данным Европейского общества кардиологов, в странах Европы 15 млн человек страдают СН [3]. Результаты Российских эпидемиологических исследований (ЭПОХА-ХСН) свидетельствуют о высокой распространенности хронической СН (ХСН) I–IV функционального класса (ФК) в российской популяции, составляющей 7% (7,9 млн человек) [4].

ХСН — основная причина госпитализаций в Европе и США. Ежегодно в клиники США и европейских стран госпитализируется более 1 млн пациентов с основным диагнозом СН, что составляет от 1 до 2% от всех госпитализаций в стационары различного профиля [1, 5]. В зависимости от исходной тяжести состояния частота госпитализаций больных с ХСН в течение года составляет от 31,9 до 43,9%, что в большинстве случаев связано с развитием острой декомпенсации СН (ОДСН) [6]. Несмотря на современные технологии лечения, частота повторных госпитализаций больных с ХСН в течение первых 30 дней после выписки из стационара остается крайне высокой, доходя до 25% [7]. В результате в США только в 2010 г. на лечение больных с СН потрачено 39,2 млрд долларов, а с учетом сохраняющейся тенденции к увеличению числа заболевших к 2030 г. эта цифра может достичь астрономических 70 млрд долларов ежегодно [8, 9].

Аналогично высокой сохраняется смертность больных с ХСН, несмотря на все усилия врачей, направленные на улучшение выживаемости пациентов этой категории. Около 50% больных умирают в течение 5 лет после постановки диагноза СН [10, 11], и наиболее высокому риску подвержены больные, перенесшие ОДСН. Для данной категории пациентов годовая смертность составляет

17,4–23,2%, а с учетом госпитальной летальности может доходить до 29% [6, 12, 13].

В этой связи крайне актуальным является умение врача правильно оценить у пациента, особенно перенесшего ОДСН, риск повторной госпитализации или летального исхода после выписки из стационара. Верно оцененный риск развития неблагоприятного исхода позволяет вовремя провести необходимые лечебные мероприятия и не допустить развития худшего исхода у конкретного больного.

Хорошо известно, что такие проверенные временем клинико-инструментальные факторы риска, как ФК ХСН, данные обычного лабораторного обследования, варианты медикаментозного лечения, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), не способны дать адекватную информацию о прогнозе и риске смерти больного с ХСН [14–16]. В то же время введение в клиническую модель биомаркеров, отражающих различные звенья патогенеза СН, значительно расширяет возможности в стратификации риска.

В настоящее время определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-концевого фрагмента прогормона BNP (NT-proBNP) является общепринятым рекомендованным методом для постановки диагноза и стратификации риска у больного с ХСН [17–20]. Однако натрийуретические пептиды не «идеальны», не отражают все звенья патогенеза СН, и интерпретация результатов их определения часто затруднена в связи с известными ограничениями. Наиболее важными из них являются зависимость концентрации BNP и NT-proBNP от функции почек, индекса массы тела, возраста и пола, наличие так называемой серой зоны, а также выраженной интра- и межиндивидуальной вариации [21–25].

Поэтому появление в нашем арсенале новых биомаркеров, позволяющих расширить возможности в оценке риска у больных с СН, представляется крайне актуальным. В этой связи особенно многообещающим при ХСН выглядит «растворимый» ST2-рецептор (sST2).

Рецептор ST2 (Suppression of tumorigenicity 2 — подавление туморогенности 2) является представителем семейства рецепторов интерлейкина-1 (ИЛ-1) [6, 27]. ST2 существует в двух изоформах:

трансмембранной (ST2L) и «растворимой» (sST2), которая не связана с клеткой или мембраной и свободно циркулирует в системе кровообращения. В 2005 г. было показано, что лигандом рецептора ST2 является интерлейкин-33 (ИЛ-33) [28]. Биомеханический стресс (растяжение, повреждение кардиомиоцитов и фибробластов, избыточное давление) служит основным стимулом активации системы ИЛ-33/ST2 в сердце [29]. Свое кардиопротективное действие ИЛ-33 осуществляет при взаимодействии с рецептором ST2L [30]. В то же время sST2 является рецептором-«ловушкой», соединившись с которым, ИЛ-33 оказывается отсоединенным от путей проведения сигнала и оказывается неспособным реализовать свой кардиопротективный эффект [31]. В этой связи повышение концентрации sST2 у больных с ХСН имеет негативное клиническое и прогностическое значение [32–35].

Активное изучение возможности использовать этот маркер для стратификации риска у больных с ХСН происходило на протяжении последних 5–7 лет. Полученные данные позволяют предположить, что использование этого маркера расширяет наши возможности в стратификации риска у больных с ХСН дополнительно к натрийуретическим пептидам [36–38].

Тем не менее следует отметить, что многие публикации строились на анализе баз данных соответствующих регистров или ранее проведенных завершённых клинических испытаний, что накладывает на них определенные ограничения [35, 39, 40]. Более того, для определения концентрации sST2 не всегда использовались наиболее чувствительные методики, что делает невозможным сопоставление ранее полученных данных с результатами последних клинических испытаний [41–43].

Целью нашего исследования явилось изучение возможности использования sST2 в стратификации риска у больных со сниженной ФВ ЛЖ при длительном наблюдении после перенесенной декомпенсации СН.

Материал и методы

Общая характеристика обследованных больных. В исследование были включены 159 пациентов старше 18 лет с тяжелой декомпенсированной ХСН III–IV ФК и сниженной ФВ ЛЖ (<40%), находившиеся на обследовании и лечении в Отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности (ОЗМСН) с января 2012 по февраль 2015 г. Диагностика декомпенсации СН и лечение больных проводились в соответствии с существующими стандартами и рекомендациями [17–20]. Исследование было одобрено Комитетом по вопросам этики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Обязательным требованием протокола являлось подписание пациентом информированного согласия на проведение исследования. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Дизайн исследования. Обследование больных с определением концентрации sST2 и NT-proBNP проводилось исходно при поступлении, после компенсации симптомов ОДСН при выписке из стационара, через 3, 6 мес и 1 год амбулаторного наблюдения.

Основная конечная точка исследования: в исследовании была выбрана комбинированная конечная точка (ККТ), которая включала смертность больных от сердечно-сосудистой патологии, первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН с необходимостью введения внутривенных диуретиков и клиническую смерть больных с успешной реанимацией.

Таблица 1. Исходная характеристика обследованных больных (при выписке из стационара)

Параметр	Значение
Средний период наблюдения, дни	295,3±113,2
Возраст, годы	63,1±11,4
Мужской пол	114 (71,6)
Этиология ХСН	
АГ	41 (25,8)
ИБС	94 (59,1)
ДКМП	24 (15,1)
Анамнез	
Имплантация ЭКС	21 (13,7)
Имплантация ресинхронизирующего устройства	15 (9,4)
Имплантация КВД	10 (6,3)
АКШ	18 (11,3)
ТБКА со стентированием	38 (23,9)
Факторы риска	
СД 2-го типа	52 (32,7)
ОНМК	30 (18,8)
МА, постоянная форма	63 (39,6)
Курение	41 (25,7)
Ожирение	30 (18,8)
Клинико-функциональные параметры	
Среднее САД, мм рт.ст.	118,0±13,3
Среднее ДАД, мм рт.ст.	71,4±12,1
Средняя ЧСС, уд/мин	79,63±15,5
КДО ЛЖ, мл	223,5±66,4
КСО ЛЖ, мл	149,5±56,2
ФВ ЛЖ, %	28,0±6,2
Средняя оценка по ШОКС, баллы	10,04±2,2
ФК ХСН III (поступление)	76 (47,8)
ФК ХСН IV (поступление)	83 (52,2)
Лабораторные параметры	
Креатинин, мкмоль/л	99,6±31,4
Мочевина, ммоль/л	12,7±2,7
СКФ, мл/мин	70,7±21,7
Гемоглобин, г/л	120,7±2,7
NT-proBNP, пг/мл	3615,5 (1578,0;6289,3)
Лечение	
Ингибиторы АПФ	135 (84,9)
БРА	24 (15,1)
β-Адреноблокаторы	152 (95,6)
АМКР	141 (88,6)
Дигоксин	38 (23,9)
Петлевые диуретики	158 (99,3)

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), $M \pm sd$, где M — среднее, sd — стандартное отклонение, или Me (LQ; UQ), где Me — медиана значения, межквартильный интервал (LQ; UQ) с указанием 25-го и 75-го перцентилей их распределения. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ЭКС — электрокардиостимулятор; КВД — кардиовертер-дефибриллятор; ТБКА — транслюминальная баллонная ангиопластика; СД — сахарный диабет; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; МА — мерцательная аритмия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; КДО — конечный диастолический объем; ЛЖ — левый желудочек; КСО — конечный систолический объем; ФВ — фракция выброса; ШОКС — шкала оценки клинического состояния; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; NT-proBNP — N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Методы исследования. Общеклиническое обследование заключалось в оценке общего состояния, выраженности одышки, застойных явлений, наличия и выраженности отеков, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), проведении лабораторного и биохимического анализа крови, регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, рентгенографии органов грудной клетки.

Оценка функционального класса СН. Для определения функционального состояния пациентов использовали классификацию ХСН Общества специалистов по сердечной недостаточности (2002 г.). Для более объективной оценки ФК ХСН применяли тест с 6-минутной ходьбой.

Трансторакальная эхокардиография с тканевой миокардиальной доплерографией. Данное исследование выполняли на ультразвуковом сканере Philips iE-33, кардиологическим датчиком с диапазоном частот от 1 до 5 МГц. Систолическую функцию ЛЖ оценивали в двухмерном режиме по методу дисков. Конечный систолический объем (КСО) и конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, объем левого предсердия определяли в апикальной четырехкамерной позиции. ФВ ЛЖ определяли по методу Симпсона. С целью оценки диастолической функции ЛЖ в режиме импульсной доплерографии измеряли параметры трансмитрального диастолического потока (Е/А, А—Аг, а также времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ — DT и времени изоволюмического расслабления — IVRT). Скорость движения фиброзного кольца измеряли в режиме тканевой миокардиальной доплерографии и использовали для оценки давления наполнения ЛЖ по показателю Е/Е'.

Исследование активности нейrogормональных систем. Кровь из локтевой вены брали в пробирку, содержащую раствор ЭДТА (из расчета 2 мг/мл крови), и обычную пробирку с осадочными гранулами в зависимости от характера определяемого биомаркера. Пробирки центрифугировали в течение 15 мин со скоростью 2500 об/мин при температуре +4 °С. Надосадочную жидкость в объеме 500 мкл разливали в отдельные микропробирки типа Eppendorf, пробы замораживали и хранили при температуре –70 °С. Оценка биомаркеров [NT-proBNP, sST2, высокочувствительного тропонина Т (hs-TnT)] выполняли в отделе нейrogормональных и иммунологических исследований Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Концентрации NT-proBNP и hs-TnT в сыворотке крови определяли электрохемилюминесцентным способом (принцип «сэндвича») на анализаторе Elecsys 2010 с использованием соответствующих коммерческих наборов proBNP II и TroponinThs. Диапазон измерений NT-proBNP: 5–35000 пг/мл, для тропонина Т: 3–10000 пг/мл.

Определение концентрации sST2 проводили с использованием иммуноферментного набора для количественного определения ST2, который также работает по принципу иммуноферментного анализа («сэндвич») аналогично определению описанных выше биомаркеров. Метод является высокочувствительным, диапазон измерений sST2 2–200 нг/мл.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ SPSS Statistic 18. В работе использовали следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Корреляционный анализ, в котором для параметрических показателей применяли коэффициент корреляции Пирсона, для непараметрических данных — коэффициент Спирмена. Для оценки различия параметрических переменных использовали парный и непарный критерий

т-Стьюдента. Сравнительный анализ групп проведен с использованием χ^2 теста. Непараметрические данные анализировали по методу Манна—Уитни. Отрезные значения концентрации маркеров, а также определение их чувствительности и специфичности получены в ходе ROC-анализа.

Оценку прогноза осуществляли с использованием регрессионного анализа. Многомерная статистика и определение выживаемости выполнены с использованием регрессионного анализа Кокса и метода Каплана—Мейера. Для оценки достоверности изменения показателей на фоне лечения использовали непараметрический знаковый и ранговый критерий Вилкоксона. Исследуемые параметры представлены в зависимости от типа распределения непрерывных признаков в виде $M \pm sd$, где M — среднее, sd — стандартное отклонение, или Me (LQ; UQ), где Me — медиана значения, межквартильный интервал (LQ; UQ) с указанием 25-го и 75-го перцентилей их распределения. Критические значения уровня значимости принимали равными 5%.

Результаты

Общая характеристика обследованных больных. В исследование были включены 159 пациентов (114 мужчин — 71,6% и 45 женщин — 28,4%) с тяжелой декомпенсированной ХСН III–IV ФК и сниженной ФВ ЛЖ (средняя ФВ ЛЖ $28,0 \pm 6,2\%$). Развитие ХСН было обусловлено ишемической болезнью сердца ($n=94$, 59,1%), дилатационной кардиомиопатией ($n=24$, 15,1%) и длительно существующей артериальной гипертензией ($n=41$, 25,8%) с формированием декомпенсированного «гипертонического сердца». Средний возраст больных составил $63,1 \pm 11,4$ года. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Изменение концентрации биомаркеров за время госпитализации. Средняя длительность пребывания в стационаре больных с декомпенсацией СН составила $13,4 \pm 2,12$ дня. За время пребывания в стационаре у больных с декомпенсацией СН наблюдалось достоверное снижение концентрации sST2 с 60,5 (41,95; 92,87) нг/мл при поступлении до 38,43 (24,67; 63,72) нг/мл ($\Delta\% = -30,13$ (–42,07; –17,64)%) при выписке из стационара ($p < 0,0001$). Кроме того, статистически значимо снижалась и концентрация NT-proBNP: с исходных 3615,0 (1578,0; 6289,3) пг/мл до 2165,5 (982,7; 4221,3) пг/мл ($\Delta\% = -38,27$ (–49,7; –24,34) %) при выписке из клиники ($p < 0,0001$). В то же время концентрация hs-TnT за период пребывания в стационаре изменялась незначительно: при поступлении 29,95 (21,85; 49,63) пг/мл, при выписке 28,37 (21,29; 46,6) пг/мл ($\Delta\% = -11,23$ (–5,67; –21,12) %). При поступлении концентрация sST2 коррелировала с уровнем NT-proBNP и hs-TnT ($r=0,494$ и $r=0,363$ соответственно; $p < 0,0001$), а также с ФВ ЛЖ ($r=-0,316$; $p=0,001$).

Значения биомаркеров за время пребывания в стационаре и долгосрочный прогноз. Долгосрочный прогноз оценивали за 1 год наблюдения больных в протоколе. Средний период наблюдения составил $295,3 \pm 113,2$ дня. За этот период было зафиксировано 78 (49,1%) различных сердечно-сосудистых исходов. ККТ исследования достигли 56 (35,2%) больных (табл. 2). От сердечно-сосудистой патологии умерли 26 (16,4%) больных, всего было зарегистрировано 47 (29,6%) повторных госпитализаций из-за СН, и у 10 (6,2%) пациентов произошло развитие декомпенсации, требовавшее амбулаторного внутривенного введения диуретиков.

При анализе больных в зависимости от достижения ими ККТ исследования оказалось, что развитие повторной декомпенсации или госпитализации из-за СН или смерти от сердечно-сосудистой патологии чаще наблюдалось у больных с исходным более тяже-

лым состоянием (ФК ХСН, оценка по шкале ШОКС), имевших более выраженное нарушение систолической функции ЛЖ и увеличение объемов ЛЖ, более низкий уровень систолического АД и гемоглобина в крови. Закономерно эти больные имели значительно более высокие исходные концентрации sST2 и NT-proBNP,

более высокий процент проведения сердечной ресинхронизирующей терапии и имплантации различных устройств (электрокардиостимулятор; имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор), и более чем в 3 раза чаще пациенты находились на терапии дигоксинном (табл. 3).

Таблица 2. Структура сердечно-сосудистых исходов в исследовании

Исход	Абс. число	%
Общее число сердечно-сосудистых исходов в исследовании	78	49,1
ССС	26	16,4
Повторная госпитализация (всего)	47	29,6
Повторная госпитализация (первая)	37	23,3
Декомпенсация/внутривенное введение диуретиков	10	6,2
Клиническая смерть с успешной реанимацией	1	0,62
ККТ (число больных)	56	35,2

Примечание. Здесь и в табл. 3: СССР — сердечно-сосудистая смерть; ККТ — комбинированная конечная точка.

Таблица 3. Характеристика больных в зависимости от достижения ККТ исследования

Параметр	Все пациенты	Не достигшие ККТ	Достигшие ККТ	<i>p</i>
Число больных	159 (100)	103 (64,8)	56 (35,2)	<0,0001
Возраст, годы	63,1±11,4	63,7±11,53	62,76±11,4	0,51
Мужской пол	114 (71,6)	71 (67,6)	43 (79,6)	0,11
Этиология ХСН				
АГ	41 (25,8)	30 (29,1)	11 (19,6)	0,26
ИБС	94 (59,1)	58 (56,3)	36 (64,3)	0,48
ДКМП	24 (15,1)	15 (14,6)	9 (16,1)	0,69
Анамнез				
ЭКС	21 (13,7)	10 (9,7)	11 (19,6)	0,04
СРТ	15 (9,4)	7 (6,5)	8 (14,3)	0,08
Имплантация КВД	10 (6,3)	3 (2,8)	7 (12,6)	0,11
Реваскуляризация миокарда				
АКШ	18 (11,3)	10 (9,7)	8 (14,3)	0,11
ТБКА со стентированием	38 (23,9)	24 (23,3)	14 (25)	0,59
Факторы риска				
СД	52 (32,7)	36 (34,9)	16 (28,6)	0,55
ОНМК	30 (18,8)	19 (18,4)	11 (19,6)	0,66
Постоянная форма ФП	63 (39,6)	40 (38,8)	23 (41,1)	0,58
Курение	41 (25,7)	31 (30,1)	10 (17,9)	0,13
Ожирение	30 (18,8)	21 (20,4)	9 (16,1)	0,62
Клинико-функциональные параметры				
Ср. САД, мм рт.ст.	118±13,3	119,96±14,72	115,27±16,35	0,54
Ср. ДАД, мм рт.ст.	71,4±12,1	72,7±9,3	70,37±7,2	0,44
Ср. ЧСС, уд/мин	79,63±15,5	79,98±15,45	79,21±15,79	0,65
КДО ЛЖ, мл	223,5±66,4	209,6±66,97	243,3±60,9	0,003
КСО ЛЖ, мл	149,5±56,2	139,1±57,8	164,65±50,6	0,005
ФВ ЛЖ, %	28,0±6,2	32,98±11,3	27,8±8,6	0,006
Ср. оценка по ШОКС, баллы	10,04±2,2	9,44±2,0	11,2±2,2	<0,0001
ФК СН III	76 (47,8)	56 (54,4)	20 (35,7)	0,009
ФК СН IV	83 (52,2)	47 (45,6)	36 (64,3)	0,009
Лабораторные параметры				
Креатинин, мкмоль/л	99,6±31,4	101,08±34,5	97,44±25,82	0,8
Мочевина, ммоль/л	12,7±2,7	8,94±3,8	10,4±4,4	0,04
СКФ, мл/мин	70,7±21,7	70,54±22,1	71,01±21,54	0,94
Гемоглобин, г/л	120,7±2,7	137,5±2,9	119,5±2,21	<0,0001
NT-proBNP, пг/мл	3615,5 (1568,0;6289,3)	2819 (1233,0;4912,7)	5215,5 (3010;8768,5)	<0,0001
sST2, нг/мл	60,49 (41,95;92,87)	53,64 (37,04;72,36)	72,06 (59,27;117,75)	<0,0001
Лечение				
Ингибиторы АПФ	135 (84,9)	87 (84,5)	49 (87,5)	0,59
АРА	24 (15,1)	16 (15,5)	6 (10,7)	0,31
β-Адреноблокаторы	152 (95,6)	101 (98)	52 (92,8)	0,18
АМКР	141 (88,6)	92 (89,3)	50 (89,2)	0,55
Дигоксин	38 (23,9)	14 (13,6)	24 (42,9)	<0,0001
Петлевые диуретики	158 (99,3)	102 (99)	56 (100)	0,98

Примечание. ЭКС — электрокардиостимулятор; СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ФП — фибрилляция предсердий.

Для выяснения прогностической значимости sST2 в сравнении с NT-proBNP и hs-TnT в отношении развития ККТ за 365 дней наблюдения были построены ROC-кривые. Площадь под кривой для концентрации sST2 и NT-proBNP, определенных при поступлении, была практически одинаковой: соответственно 0,695 (при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,604 до 0,785; $p<0,0001$) и 0,700 (при 95% ДИ от 0,613 до 0,788; $p<0,0001$) и недостоверно уступала по своей силе стандартной клинико-биохимической модели (КБМ: пол, возраст, ишемическая природа СН, уровень систолического АД, сахарный диабет 2-го типа, ФВ ЛЖ, ФК СН, креатинин крови — 0,718 при 95% ДИ от 0,624 до 0,839; $p<0,0001$). Однако при выписке из стационара площадь под кривой (AUC) для sST2 была значимо больше площади для NT-proBNP (соответственно 0,772 при 95% ДИ от 0,688 до 0,856; $p<0,0001$ и 0,727 при 95% ДИ от 0,639 до 0,816; $p<0,0001$; рис. 1). В то же время максимальной прогностической значимостью для долгосрочного прогноза больных после декомпенсации СН обладала комбинация sST2 и NT-proBNP с площадью под кривой при поступлении 0,750 (при 95% ДИ от 0,663 до 0,837; $p<0,0001$) и соответственно 0,802 (при 95% ДИ от 0,714 до 0,881; $p<0,0001$) при выписке из стационара.

Прогностическая ценность значений hs-TnT для развития у больных ККТ при длительном наблюдении была минимальной: соответственно 0,642 (при 95% ДИ от 0,532 до 0,753; $p=0,016$) и 0,665 (при

95% ДИ от 0,557 до 0,774; $p=0,005$) при поступлении и выписке из стационара.

Тем не менее последовательное введение в КБМ каждого отдельного маркера (hs-TnT + NT-proBNP + sST2) достоверно увеличивало площадь под кривой, и максимальной она становилась при добавлении в модель значений sST2 при выписке больных из стационара — 0,843 (при 95% ДИ от 0,761 до 0,925; $p<0,0001$). При последующем проведении многофакторного анализа оказалось, что значения sST2 у больных при выписке из стационара являлись самым мощным предиктором развития ККТ при длительном наблюдении, способным повысить прогностическую ценность любой из создаваемых моделей, в отличие от NT-proBNP (табл. 4).

Как показал проведенный ROC-анализ и регрессионный анализ Кокса, риск развития ККТ при длительном наблюдении больного после перенесенной декомпенсации СН был значительно выше при наличии у пациента отрезных значений концентрации NT-proBNP $\geq 3249,5$ пг/мл (относительный риск — ОР 3,15 при 95% ДИ от 1,53 до 6,48 ($p=0,001$)) и ≥ 1696 пг/мл (ОР 4,41 при 95% ДИ от 1,41 до 9,624 ($p<0,0001$)); sST2 $\geq 60,2$ нг/мл (ОР 3,97 при 95% ДИ от 1,65 до 9,55 ($p=0,002$)) и $\geq 37,8$ нг/мл (ОР 6,755 при 95% ДИ от 3,026 до 15,082 ($p<0,0001$)) соответственно при поступлении и выписке (рис. 2). В то же время максимальный риск смерти и развития повторных декомпенсаций имели пациенты, у которых концентрации и sST2,

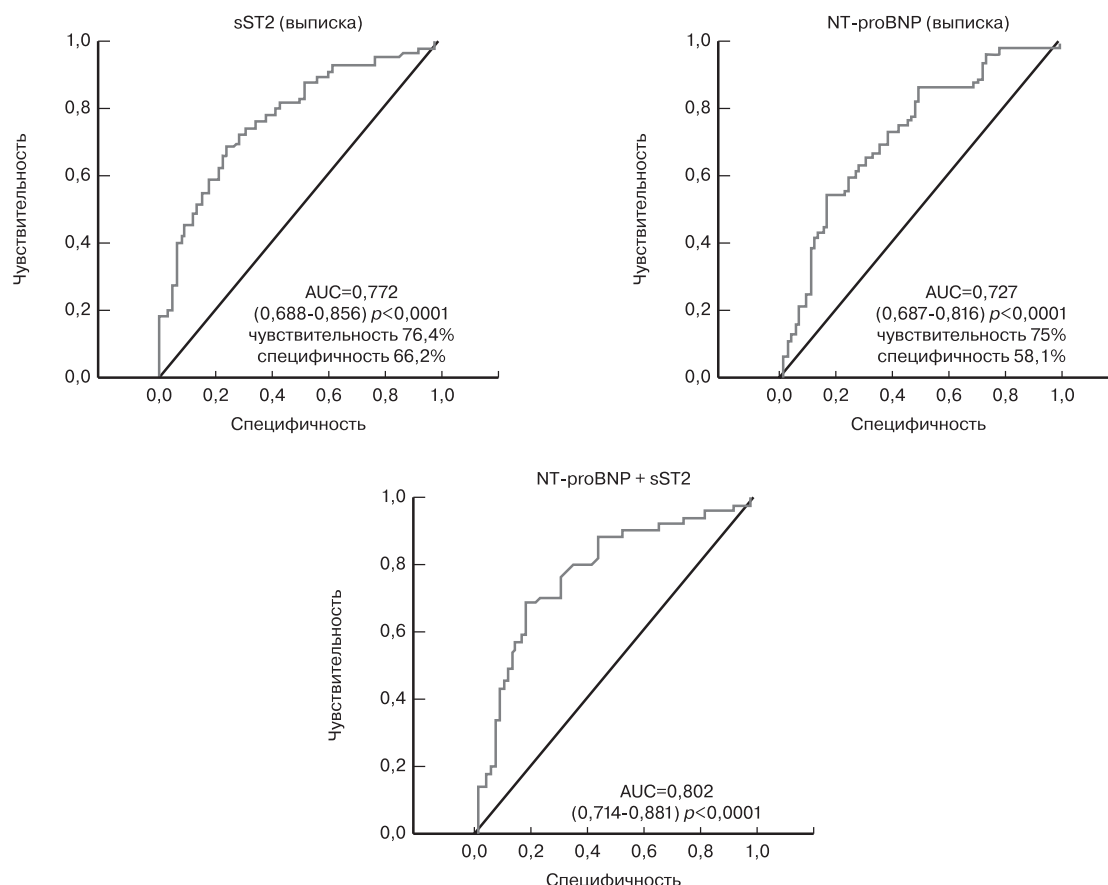


Рис. 1. ROC-анализ уровней sST2 и NT-proBNP у больных с ОДЧН при выписке из клиники для риска ССС/госпитализации из-за СН при длительном наблюдении.

Здесь и на рис. 2—5: sST2 — растворимого рецептора фактора подавления опухоленности 2-го типа; NT-proBNP — N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида; ОДЧН — острая декомпенсация сердечной недостаточности; ССС — сердечно-сосудистая смерть; СН — сердечная недостаточность.

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ Кокса и ROC-анализ риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследовании

Модель	Регрессионный анализ		ROC-анализ		
	Бета	p	AUC	95% ДИ	p
КБМ		0,037	0,701	От 0,592 до 0,811	<0,001
КБМ		0,037			
+ hs-TnT (1)	0,269	0,014	0,776	От 0,680 до 0,871	<0,0001
+NT-proBNP (1)	0,088	0,472			
+sST2 (1)	0,303	0,007			
КБМ		0,037	0,843	От 0,761 до 0,925	<0,0001
+ hs-TnT (2)	0,252	0,026			
+NT-proBNP (2)	0,126	0,312			
+sST2 (2)	0,463	<0,0001			
КБМ			0,836	От 0,759 до 0,916	<0,0001
+sST2 (2)	0,519	<0,0001			
КБМ [включая NT-proBNP (2)] +sST2 (2)	0,509	<0,0001	0,844	От 0,767 до 0,921	<0,0001

Примечание. КБМ — клинично-биохимическая модель (пол, возраст, ишемическая природа ХСН, СД 2-го типа, САД, ФК ХСН, ФВ ЛЖ, концентрация креатинина); (1) — концентрации маркеров при поступлении; (2) — концентрации маркеров при выписке; AUC — площадь под кривой; ДИ — доверительный интервал; Бета — коэффициент линейной регрессии.

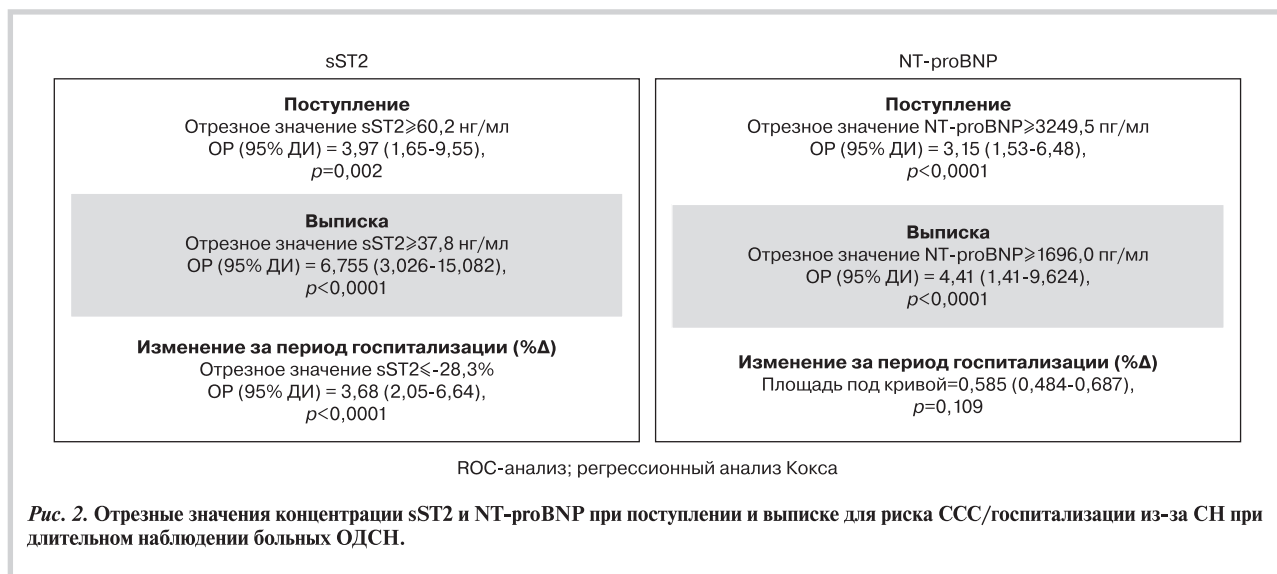
и NT-proBNP были выше найденных нами пороговых значений при выписке из стационара (ОР = 11,8 при 95% ДИ от 3,16 до 43,77; $p < 0,0001$).

Изменение концентрации sST2 за время пребывания в стационаре также оказалось важным, и площадь под ROC-кривой составила 0,696 при 95% ДИ от 0,596 до 0,796 ($p < 0,0001$) для риска развития ККТ. При этом статистически значимо более высокий шанс развития эпизода ККТ (ОР 3,68 при 95% ДИ от 2,05 до 6,64; $p < 0,0001$) как в кратковременном, так и долгосрочном периоде, имели больные с недостаточной степенью снижения концентрации маркера, составлявшей менее –28,3% ($\Delta\%$) за период пребывания в стационаре (см. рис. 2). Тем не менее добавление $\Delta\%$ sST2 за период пребывания в стационаре в модель значений sST2 при выписке не усиливало прогностическую ценность исходной модели, и площадь под ROC-кривой оставалась практически неизменной: AUC=0,767 (при 95% ДИ от 0,681 до 0,853; $p < 0,0001$).

Исходя из полученных данных ROC-анализа о максимальной прогностической значимости для долгосрочного прогноза у больных после декомпенсации СН комбинации sST2 и NT-proBNP, мы провели анализ развития ККТ в зависимости от имевшихся

у пациентов значений этих биомаркеров при выписке из стационара (соответственно больше или меньше 37,8 нг/мл и больше или меньше 1696 пг/мл). Построение кривых Каплана—Мейера на основании описанных выше отрезных значений концентраций sST2 и NT-proBNP демонстрирует четкое разделение выделенных групп больных уже в ранние сроки после выписки из стационара ($p < 0,001$). При этом статистическая значимость в достижении ККТ в исследовании отсутствовала ($p = 0,7$) только между больными с концентрацией NT-proBNP ≥ 1696 пг/мл, но sST2 $< 37,8$ нг/мл или sST2 $\geq 37,8$ нг/мл, но NT-proBNP < 1696 пг/мл при выписке из стационара (рис. 3, см. цв.вклейку), что позволило нам объединить этих больных в одну группу «промежуточного риска». При этом группы низкого и высокого риска составили больные, соответственно имевшие концентрации и sST2, и NT-proBNP или ниже, или выше порогового уровня (рис. 4, см. цв.вклейку).

Максимальная частота наступления ККТ за 1 год наблюдения (20,1%) выявлена у пациентов со значениями двух маркеров выше обозначенных отрезных уровней при выписке из клиники, минимальное (3,1%) — ниже отрезных концентраций и для sST2, и для NT-proBNP.



Важно отметить, что у 13 (36,1%) пациентов в группе промежуточного риска концентрация NT-proBNP при выписке из клиники была низкой (ниже найденного нами порогового уровня) и составляла 1297,5 (821,1; 1475,0) пг/мл, и эти больные были переведены нами в группу более высокого риска только на основании значений sST2 ($\geq 37,8$ нг/мл). В итоге определение концентрации sST2 дополнительно к NT-proBNP позволило нам реклассифицировать риск у больных после ОДСН дополнительно в 10,6% случаев.

В дальнейшем мы проанализировали динамику концентраций sST2 и NT-proBNP у больных в зависимости от наличия или отсутствия ККТ за 1 год наблюдения. Оказалось, что при длительном наблюдении у 91,2% больных без эпизодов ККТ концентрации sST2 и NT-proBNP оставались ниже определенных отрезных значений этих маркеров при выписке из стационара: соответственно $<37,8$ нг/мл и <1696 пг/мл, и наоборот (рис. 5).

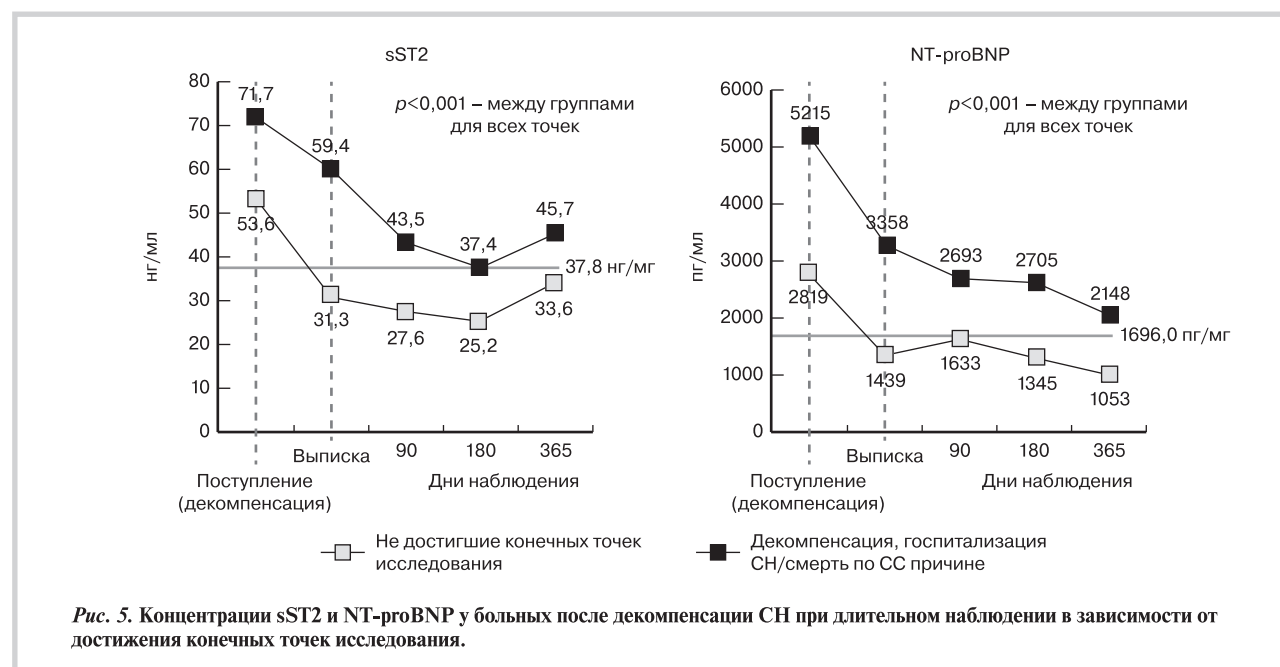
Обсуждение

Наше исследование было посвящено поиску новых возможностей в стратификации риска и оценке длительного прогноза у больных после перенесенной декомпенсации СН. С этих позиций нами был изучен sST2 — один из наиболее интересных «новых» маркеров СН. В качестве «золотого стандарта» сравнения были выбраны NT-proBNP — биомаркер, рекомендованный в настоящее время для диагностики и оценки прогноза у больных с ХСН, а также высокочувствительный тропонин Т, введенный в Рекомендации Американской ассоциации сердца для стратификации риска у больных с СН в 2013 г. [19]. В начале обсуждения следует подчеркнуть основные принципиальные моменты и положения нашего клинического испытания. Во-первых, в исследование были включены больные с декомпенсированной СН и сниженной ФВ ЛЖ, находящиеся в наиболее тяжелом состоянии, имеющие самый высокий риск развития различных сердечно-сосудистых осложнений в течение 1-го года после выписки из стационара, что соответствовало выбранному нами периоду наблюдения пациентов в нашем протоколе. Во-вторых, определение концентрации

биомаркеров, включая sST2, проводилось многократно и не только во время госпитализации, но и на протяжении всего периода наблюдения. В-третьих, результаты нашего исследования меняют традиционные представления о NT-proBNP как наиболее надежном маркере, используемом для оценки прогноза у больных с ХСН в настоящее время. Как свидетельствуют результаты нашего исследования, sST2 не только не уступает, но и в значительной мере расширяет возможности применения значений концентрации NT-proBNP в стратификации риска у больных после декомпенсации СН. С чем это может быть связано?

Вероятнее всего, это обусловлено интегративными свойствами данного биомаркера, отражающего изменения в трех основных звеньях патогенеза СН: воспаление, фиброз и миокардиальный стресс [29–31]. Как известно, ST2 существует в двух формах: трансмембранной (ST2L) и растворимой (sST2), лигандом ST2-рецептора служит ИЛ-33 [28]. Причем основным стимулом активации системы ИЛ-33/ST2 в сердце является биомеханический стресс (растяжение, повреждение кардиомиоцитов и фибробластов, избыточное давление), выраженность которого напрямую зависит от тяжести состояния больного с СН [29]. Взаимодействуя с ST2L, ИЛ-33 реализует свое кардиопротективное действие за счет блокады процессов фиброза, гипертрофии и воспаления в сердце. В то же время sST2 является рецептором-ловушкой, соединившись с которым, ИЛ-33 оказывается отсоединенным от путей проведения сигнала и неспособным реализовать свой кардиопротективный эффект [31]. В этой связи степень повышения концентрации sST2 у больных с ХСН является отражением выраженности фиброза, ремоделирования, воспаления и нагрузки объемом на сердце, имеет негативное клиническое и прогностическое значение [32–35] и объясняет его широкие возможности для применения в качестве чувствительного маркера для стратификации риска у больных с СН.

Согласно результатам нашего исследования, sST2 оказался более прогностически надежным предиктором развития ККТ у больных после ОДСН при длительном наблюдении по сравнению и со стандартной КБМ, и с такими «классическими» биомаркерами СН, как NT-proBNP и hs-TnT. Причем в многофакторном анализе sST2 достоверно улучшал любую из тестируемых моделей с анализом



параметров и при поступлении больных в состоянии выраженной декомпенсации, и при выписке из стационара после лечения. Наибольшей прогностической значимостью в отношении долгосрочного прогноза обладали концентрации маркера при выписке больных из ОЗМЧН. Найденное нами при ROC-анализе отрезное значение концентрации sST2 $\geq 37,8$ нг/мл четко делило больных на группы высокого и низкого риска развития сердечно-сосудистых осложнений при длительном наблюдении. Причем концентрации sST2 у больных без развития ККТ оставались ниже этого отрезного значения не только при выписке из стационара, но и на протяжении практически всего периода наблюдения в исследовании. Безусловно, это важный факт, на который мы можем опираться в стратификации риска у больных с тяжелой СН. Согласно результатам других ранее проведенных исследований, это значение находилось в более низких пределах: равных 33,2, 35 и 36,3 нг/мл [32, 40, 44], однако применительно к нашему клиническому испытанию безусловно следует делать поправку на более тяжелый контингент обследованных больных, имеющих самый высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после выписки из стационара.

Достаточно ли для стратификации риска определить только концентрации sST2 у больных при выписке из стационара? Важный вопрос, на который мы также попытались дать ответ в нашем исследовании, в первом случае проанализировав значение изменения концентрации маркера за период лечения, а во втором — дополнительно введя в анализ концентрации NT-proBNP.

Как следует из полученных нами результатов, для снижения риска сердечно-сосудистой смерти (ССС)/госпитализации из-за СН при длительном наблюдении больных после ОДСН необходимо добиваться уменьшения концентрации sST2 минимум на 28,3% за время их пребывания в стационаре. Эта цифра близка по значению к референсной биологической вариабельности маркера, составляющей 30% [43, 45], значительно превышает его индивидуальную вариабельность (10—11%) [43, 45] и несколько отличается от ранее полученных данных 2 других клинических работ, оценивавших степень снижения концентрации sST2 за время пребывания в стационаре больных ОДСН в сопоставлении с их прогнозом при последующем наблюдении [46, 47]. В исследовании S. Boiso и соавт. необходимым условием улучшения краткосрочного прогноза и снижения риска смерти за 90 дней наблюдения являлось уменьшение концентрации sST2 за период пребывания больных в стационаре на 15,5% (интервал определения 4 дня) [46]. В то же время в клиническом испытании T. Bredthardt и соавт. «ответчиками» считались больные с острой СН со снижением концентрации sST2 более чем на 25% за первые 48 ч лечения. В этом исследовании у умерших при длительном наблюдении пациентов снижение концентрации маркера составило 25% против 42% у выживших больных [47].

В нашей работе шанс развития у больных СССР/госпитализации из-за СН при длительном наблюдении был в 3,68 раза выше у пациентов с недостаточной степенью снижения концентрации sST2 за период пребывания в стационаре. Тем не менее, добавление Δ sST2 за период пребывания в стационаре в модель значений sST2 при выписке из стационара не усиливало прогностическую ценность исходной модели, и площадь под ROC-кривой оставалась практически неизменной: соответственно 0,772 против 0,767. На первый взгляд, полученные результаты свидетельствуют об отсутствии необходимости измерения степени изменения маркера за период пребывания больных в стационаре для оценки долгосрочного прогноза — достаточно определения только концентрации sST2 при выписке. В то же время при исходно очень высоких концентрациях

sST2 больные могут иметь «достаточную» степень снижения концентрации sST2, но при этом не достигают найденного нами необходимого отрезного значения маркера (37,8 нг/мл) при выписке из стационара. Значимость определения степени снижения концентрации sST2 во время пребывания больных в стационаре также продемонстрирована в исследовании C. Llibre и соавт. [48], и изменение значений sST2 за период лечения являлось независимым предиктором неблагоприятного прогноза у больных при годичном наблюдении после выписки из стационара. Медиана изменения концентрации этого маркера за период лечения в стационаре (с определенными оговорками) была сопоставима с нашим найденным значением и составила —28,4%.

Принимая во внимание, что в нашем исследовании наиболее высокое прогностическое значение имела комбинация sST2 и NT-proBNP, концентрации которых были определены при выписке больного из стационара, мы также провели анализ развития ККТ в зависимости от имевшихся у пациентов значений этих биомаркеров (соответственно больше или $<37,8$ нг/мл и больше или <1696 пг/мл). Оказалось, что максимальную частоту наступления ККТ за 1 год наблюдения (20,1%) имели пациенты со значениями двух маркеров выше обозначенных отрезных уровней при выписке из клиники, минимальное (3,1%) — ниже отрезных концентраций и для sST2, и для NT-proBNP. В этом случае третью группу промежуточного риска составили пациенты, имевшие при выписке значение только одного из маркеров (или sST2, или NT-proBNP) выше обозначенного «отрезного» уровня. Важно отметить, что аналогичные данные были также получены A. Bayes-Genis и соавт., но для несколько иных значений sST2 и NT-proBNP (соответственно 50 нг/мл и 1829 пг/мл) у больных с ХСН [36]. Таким образом, определение концентрации этих двух маркеров при выписке из стационара после стабилизации клинического состояния позволяет более точно ранжировать больных по риску развития повторной декомпенсации/госпитализации из-за СН и СССР при длительном амбулаторном наблюдении по сравнению со значениями только NT-proBNP или только sST2.

Заключение

Таким образом, по сравнению с N-концевым фрагментом прогормона мозгового натрийуретического пептида, высокочувствительным тропонином Т и стандартной клиничко-биохимической моделью концентрация растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа обладает большей прогностической ценностью в отношении риска развития комбинированной конечной точки у больных после декомпенсации сердечной недостаточности. Причем, как следует из результатов нашего исследования, концентрация растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа у больных при выписке из стационара является самым мощным предиктором, усиливающим прогностическую ценность любой из рассматриваемых клиничко-биохимических моделей в комбинации со значениями N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного тропонина Т.

В то же время комбинация растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа и N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида значительно расширяет возможности в стратификации риска у больных после острой декомпенсации сердечной недостаточности. Наиболее высокий риск сердечно-сосудистой смерти/повторной декомпенсации сердечной недостаточности в течение года имеют пациенты с концентрацией растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа $\geq 37,8$ нг/мл (относительный риск 6,775; $p < 0,0001$) и

N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида ≥ 1696 пг/мл (относительный риск 4,41; $p < 0,0001$) при выписке из стационара. Серийное определение концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа и N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида свидетельствует о необходимости снижения уровня этих биомаркеров ниже найденных нами отрезных значений

(соответственно $< 37,8$ нг/мл и < 1696 пг/мл) при длительном наблюдении. Именно в этих пределах находились концентрации и растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа, и N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида у больных, не имевших эпизодов развития комбинированной конечной точки в нашем исследовании через 3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара.

Сведения об авторах:

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

Отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Скворцов А.А. – д.м.н., вед.н.с. отдела.

Протасов В.Н. – аспирант отдела.

Нарусов О.Ю. – к.м.н., ст.н.с. отдела.

Насонова С.Н. – к.м.н., ст.н.с. отдела.

Терещенко С.Н. – д.м.н., проф., руководитель отдела.

Отдел нейрогуморальных и иммунологических исследований

Масенко В.П. – д.м.н., проф., руководитель отдела.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

Кошкина Д.Е. – к.м.н., врач-кардиолог.

E-mail: protavn@mail.ru

Information about the author:

Institute of Cardiology of Russian Cardiology Scientific and Production Complex, Moscow, Russia

Andrey A.Skvortsov – MD, professor.

E-mail: skvortsov00@yandex.ru

Vladimir N. Protasov – graduate student of the department.

E-mail: protavn@mail.ru

Литература/REFERENCES

1. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:188–197.
2. Heidenreich P.A., Albert N.M., Allen L.A. et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013;6(3):606–619.
3. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29(19):2388–2442.
4. Fomin I.V., Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju. et al. Chronic heart failure prevalence in European part of Russian Federation — results of JePOHA-CHF. *Russian Heart Failure Journal* 2006;7(1): 4–7. Russian (Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность* 2006;7(1):4–7).
5. Blecker S., Paul M., Taksler G. et al. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(12):1259–1267.
6. Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15(7):808–817.
7. Krumholz H.M., Merrill A.R., Schone E.M. et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;5:407–413.
8. Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A. et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(8):933–944.
9. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(7):948–954.
10. Roger V.L., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292(3):344–350.
11. Levy D., Kenchaiah S., Larson M.G. et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1397–1402.
12. Harjola V.P., Follath F., Nieminen M.S. et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12(3):239–248.
13. Maggioni A., Dahlström U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010;12:1076–1084.
14. Bouvy M.L., Heerdink E.R., Leufkens H.G., Hoes A.W. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003;89:605–609.
15. Levy W.C. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424–1433.
16. Pocock S.J., Wang D., Pfeffer M.A. et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:65–75.
17. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. *Kardiologicheskij Vestnik* 2016;2:3–33. Russian (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник* 2016;2:3–33.)
18. National clinical guidelines (OSSN, RKO, RNMOT) on diagnostics and treatment of chronic heart failure (4th edition). *Russian Heart Failure Journal* 2013;81(7):379–472. Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2013;81(7):379–472.)
19. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of

- the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):147–239.
20. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
 21. Januzzi J., van Kimmenade R., Lainchbury J. et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27:330–337.
 22. Luchner A., Behrens G., Stritzke J. et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *Eur J Heart Fail* 2013;15:859–867.
 23. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109:594–600.
 24. Anwaruddin S., Lloyd-Jones D.M., Baggish A. et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *JACC* 2006;47:91–97.
 25. Wu A.H.B., Smith A.C., Mather J.F. et al. Biological variation for NT-pro and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:628–631.
 26. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett* 1989;258:301–304.
 27. Klemenz R., Hoffmann S., Werenskiold A.K. Serum- and oncoprotein-mediated induction of a gene with sequence similarity to the gene encoding carcinoembryonic antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:5708–5712.
 28. Schmitz J., Owyang A., Oldham E. et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23:479–490.
 29. Weinberg E.O., Shimp M., De Keulenaer G.W. et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:2961–2966.
 30. Chackerian A.A., Oldham E.R., Murphy E.E. et al. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J Immunol* 2007;179:2551–2555.
 31. Sanada S., Hakuno D., Higgins L.J. et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007;117:1538–1549.
 32. Ky B., French B., McCloskey K. et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4:180–187.
 33. Bayes-Genis A., de Antonio M., Vila J. et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:158–166.
 34. Pascual-Figal D.A., Ordoñez-Llanos J., Tornel P.L. et al; MUSIC Investigators. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2174–2179.
 35. Felker G.M., Fiuzat M., Thompson V. et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail* 2013;6:1172–1179.
 36. Bayes-Genis A., De Antonio M., Galan A. et al. Combined use of high-sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction of death in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14:32–38.
 37. Gruson D., Lepoutre T., Ahn S.A., Rousseau M.F. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol* 2014;172:e250–e252.
 38. Lassus J., Gayat E., Mueller C. et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol* 2013;168:2186–2194.
 39. Broch K., Ueland T., Nymo S.H. et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *Eur J Heart Fail* 2012;14:268–277.
 40. Anand I.S., Rector T.S., Kuskowski M. et al. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2014;7:418–426.
 41. Mueller T., Zimmermann M., Dieplinger B. et al. Comparison of plasma concentrations of soluble ST2 measured by three different commercially available assays: the MBL ST2 assay, the Presage ST2 assay, and the R&D ST2 assay. *Clin Chim Acta* 2012;413:1493–1494.
 42. Rehman S., Mueller T., Januzzi J.L. Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *JACC* 2008;52:1458–1465.
 43. Dieplinger B., Januzzi J.L. Jr, Steinmair M. et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma — the Presage ST2 assay. *Clin Chim Acta* 2009;409:33–40.
 44. Januzzi J.L., Mebazaa A., DiSomma S. ST2 and Prognosis in Acutely Decompensated Heart Failure: The International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2015;(suppl):1A–6A.
 45. Wu A.H.B., Wians F., Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. *Am Heart J* 2013;165:995–999.
 46. Boisot S., Beede J., Isakson S. et al. Serial Sampling of ST2 Predicts 90-Day Mortality Following Destabilized Heart Failure. *J Card Fail* 2008;14:732–738.
 47. Breidhardt T., Balmelli K., Twerenbold R. et al. Heart Failure Therapy – Induced Early ST2 Changes May Offer Long-Term Therapy Guidance. *J Card Fail* 2013;19:821–828.
 48. Llibre C., Zamora E., Caballero A. et al. The real-life value of ST2 monitoring during heart failure decompensation: impact on long-term readmission and mortality. *Biomarkers* 2016;21(3):225–232.

Поступила 10.09.16 (Received 10.09.16)

Динамика формирования систолической дисфункции сердца при доксорубициновой кардиомиопатии

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.59-64>

В.А. ЛАКОМКИН, А.А. АБРАМОВ, В.В. ГРАМОВИЧ, О.Н. ВЫБОРОВ, Е.В. ЛУКОШКОВА, В.В. ЕРМИШКИН, В.И. КАПЕЛЬКО

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва 121552 3-я Черепковская, д. 15А

Контактная информация: Лакомкин В.А. E-mail: v.lakomkin@cardio.ru

Антрациклиновая кардиомиопатия — частое и грозное осложнение противоопухолевой терапии, ведущей к хронической сердечной недостаточности (ХСН). Изучение формирования ХСН может позволять выявлять ранние признаки развития систолической дисфункции сердца. В данной работе на крысах мы изучали состояние сердца на разных сроках действия доксорубицина — наиболее эффективного антрациклинового антибиотика. Кумулятивные дозы доксорубицина составляли 8–20 мг/кг, а длительность исследования — от 6 до 20 нед. Использованы эхокардиография и катетеризация левого желудочка (ЛЖ). Фракция выброса и другие показатели сократимости ЛЖ неуклонно снижались по мере увеличения дозы и срока исследования, одновременно снижалась и выживаемость крыс. Однако величина минутного объема, отнесенная к единице массы тела, как и диастолический размер ЛЖ, сохранялись на уровне, близком к контрольному, в течение 8–10 нед. Только через 20 нед, когда фракция изгнания снизилась с 81 ± 1 до $49 \pm 4\%$, диастолический объем ЛЖ увеличился на 59%. Инвазивные показатели сократимости и расслабления миокарда достоверно снижались на 11 и 19% уже после дозы доксорубицина 8 мг/кг, одновременно увеличивалось время предизгнания и время систолы. Эти изменения прогрессировали по мере увеличения дозы доксорубицина. При каждом увеличении срока относительное снижение константы расслабления было глубже по сравнению с индексом сократимости на 8–25%. Результаты показали, что постепенное формирование сердечной недостаточности позволяет мобилизовать разнообразные компенсаторные механизмы, тормозящие развитие дилатации сердца; развитие систолической дисфункции протекает с преимущественным нарушением процесса расслабления; удлинение периодов предизгнания и систолы при неинвазивном исследовании может служить показателем формирования систолической дисфункции.

Ключевые слова: доксорубин, сердечная недостаточность, миокард, сократимость, расслабление.

The Time Course of Formation of Systolic Dysfunction of the Heart in Doxorubicin Cardiomyopathy

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.59-64>

V.L. LAKOMKIN, A.A. ABRAMOV, V.V. GRAMOVICH, O.N. VYBOROV, E.V. LUKOSHKOVA, V.V. ERMISHKIN, V.I. KAPELKO

Russian Cardiological Research and Productive Centre, Moscow, Russia

Contact information: Lakomkin V.L. E-mail: v.lakomkin@cardio.ru

The anthracycline-induced cardiomyopathy is a frequent and menacing complication of antitumor therapy leading to chronic heart failure. A study of the formation of heart failure can reveal early signs of the development of systolic dysfunction of the heart. In this work in rats we studied cardiac function at different duration of doxorubicin treatment, the most effective anthracycline antibiotic. Cumulative doses of doxorubicin were 8–20 mg/kg, and the term of study lasted from 6 to 20 weeks. The echocardiography and catheterization of the left ventricle (LV) have been use. The ejection fraction and other indicators of LV contractility decreased steadily with increasing dose and duration of the study, in parallel with rat survival. However, the cardiac output related to the unit of body weight, as well as diastolic LV size, remained at a level close to control within 8–10 weeks. Only after 20 weeks when the ejection fraction decreased from 81 ± 1 to $49 \pm 4\%$, diastolic LV volume increased by 59%. Invasive indicators of myocardial contractility and relaxability significantly decreased by 11 and 19% after doxorubicin dose of 8 mg/kg, while time of preejection and time of systole increased by 18 and 10%. These changes progressed with increasing doses of doxorubicin. At each dose, the relaxation constant declined relatively deeper than contractility index by 8–25%. The results show that: 1) the gradual formation of cardiac insufficiency mobilizes a variety of compensatory mechanisms that retard cardiac dilatation; 2) the development of systolic dysfunction takes place with a predominantly violation of relaxation process; 3) an elongation of the preejection period and duration of systole may serve as noninvasive criteria for the formation of the systolic dysfunction.

Key words: doxorubicin; heart failure; myocardium; contractility; relaxability.

Успешное применение противоопухолевых антибиотиков — антрациклинов в последние годы привело к существенному повышению выживаемости онкологических больных. В связи с этим увеличилось число больных, у которых отмечается отсроченное кардиотоксическое действие противоопухолевых препаратов [1, 2], проявляющееся в виде

систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и сердечной недостаточности (СН) [3]. Этот симптомокомплекс получил название антрациклиновой кардиомиопатии.

Данный вид патологии сердца служит предметом многочисленных исследований как в клинике, так и в эксперименте. Механизм токсического действия доксорубицина — наиболее часто используемого антибиотика — весьма разнообразен: поражаются практически все органеллы кардиомиоцитов, но в наибольшей степени — мембраны, благодаря наличию в них большого количества кардиолипина, имеющего к док-

© Коллектив авторов, 2017

© Кардиология, 2017

Kardiologia 2017; 1: 59–64

сорубицину повышенное сродство [4]. Нарушаются функция митохондрий [5–7] и ионный транспорт [8, 9], естественным следствием является нарушение сократительной функции сердца [10]. Большинство работ направлено на изучение способов предупреждения или уменьшения токсичности антрациклинов, в то время как динамика формирования СН служила предметом изучения в немногочисленных исследованиях [11, 12]. В связи с этим в данной работе мы изучали состояние сердца на разных сроках действия доксорубина.

Методика исследования. Опыты выполняли на наркотизированных кетамин (100 мг/кг) или золетил (5 мг/кг) самцах крыс Вистар массой 300–350 г. Всего было выполнено 4 серии экспериментов, в которых кумулятивная доза вводимого доксорубина варьировала от 8 до 20 мг/кг, которые вводили подкожно еженедельно по 2 мг/кг.

В первой серии, поставленной по классическим образцам, целью которой было изучение кардиодинамики при помощи эхокардиографии (ЭхоКГ), было использовано 50 крыс, которым вводили доксорубин, и 17 контрольных животных. После 7 нед введения погибло 20% крыс, после 8 нед — 44%, а после 10 нед (кумулятивная доза 20 мг/кг) — 56%. В связи с этим во второй серии ($n=81$) количество введений доксорубина было ограничено 8 (кумулятивная доза 16 мг/кг). Через 10 нед смертность составила 27%. По результатам ЭхоКГ ($n=59$), явное снижение фракции выброса (ФВ) обнаружено в 54% случаев, пограничные значения — в 26% и без изменений ФВ — 20%. В этой серии были выполнены опыты с катетеризацией аорты и ЛЖ. В третьей серии ($n=45$) смертность после 8 введений доксорубина составила 39%. Животные были использованы для опытов с ЭхоКГ и катетеризацией аорты и ЛЖ в различные сроки. В четвертой серии ($n=25$) количество введений доксорубина было ограничено 4 (кумулятивная доза 8 мг/кг). Животные были исследованы через 6–7 нед в опытах с ЭхоКГ и катетеризацией аорты и ЛЖ.

ЭхоКГ. Исследование функции сердца наркотизированных крыс выполняли на аппарате iE33 с использованием датчика S12–4 (4–12 МГц). Конечный диастолический и конечный систолический размеры ЛЖ, а также толщину задней стенки ЛЖ измеряли в М-режиме из парастерального доступа в проекции длинной оси сердца; площадь поперечного сечения ЛЖ в конце диастолы (S_d , см²) и в конце систолы (S_s , см²) определяли из парастерального доступа в проекции по короткой оси сердца на уровне папиллярных мышц, рассчитывая процент изменения площади поперечного сечения ЛЖ в систолу по следующей формуле: $\Delta S\% = (S_d - S_s) / S_d \cdot 100$. Конечный диастолический объем и конечный систолический объем ЛЖ и ФВ определяли с использованием модифицированного алгоритма Симпсона из апикального доступа в 3 проекциях (4- и 2-камерных и по длинной оси ЛЖ). Интеграл линейной скорости кровотока (VTI, см) — эквивалент ударного объема, а также ударный объем и сердечный выброс (мл/мин) определяли с помощью доплеровского исследования в импульсном режиме на уровне выходного тракта ЛЖ.

Катетеризация. У наркотизированных животных регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) во II стандартном отведении, давление в аорте и ЛЖ. Для регистрации давления в большинстве серий использовали милларовский прецизионный микроманометр на конце тонкого (диаметр 0,53 мм)

катетера, введенного через сонную артерию, и тензометрический усилитель. Артериальное давление (АД) через катетер в бедренной артерии измеряли с помощью электроманометра.

Сигналы АД, давления в ЛЖ и ЭКГ подавали на «Biograph-4». Измеряли традиционные показатели сократимости — максимальную скорость развития давления ($+dP/dt_{\max}$) и индекс сократимости (ИС) ($+dP/dt_{\max}/P$, где P — давление в момент достижения максимума $+dP/dt$). Для характеристики процесса расслабления использовали максимальную скорость снижения давления ($-dP/dt_{\min}$), а также производный из нее индекс расслабимости по аналогии с ИС. Кроме того, вычисляли константу скорости снижения давления в изоволюмической фазе.

Все сигналы оцифровывали с частотой 1 кГц с помощью аналого-цифрового преобразователя NI-USB-6210 и записывали на жесткий диск компьютера. Для записи и обработки физиологических сигналов были разработаны собственные программы. Детали методики расчета подробно изложены ранее [13].

Все результаты были подвергнуты статистической обработке с применением критерия t Стьюдента и выражены как $M \pm m$ (среднее значение и средняя ошибка).

Результаты

Состояние крыс. Назначение доксорубина сразу заметно замедляло естественный набор массы тела. Она медленно нарастала до 4–5-й недели, а потом уменьшалась. В контрольной группе через 8 нед масса тела возрастала на 30%, а в двух группах, получавших доксорубин, она снизилась через 8 нед на 10–15% по сравнению с исходной. В этих группах смертность через 8 нед составила 19%, через 10 нед — 27%.

ЭхоКГ. В первой серии опытов в течение 10 нед было выполнено 10 инъекций доксорубина. ФВ у этих животных через 11–12 нед была равна $65 \pm 4\%$, в контрольных опытах $86 \pm 1\%$. Еще большее снижение ФВ отмечено через 20 нед, т.е. через 10 нед после прекращения инъекций (табл. 1). Эти животные значительно отставали в прибавке массы тела — их масса составляла 321 ± 15 г против 402 ± 6 г в контроле (снижение на 21%; $p < 0,01$). Частота сердечных сокращений (ЧСС) мало различалась (391 ± 11 и 413 ± 14 мин⁻¹ соответственно). Величина минутного объема (МО) через 20 нед осталась прежней за счет увеличенной дилатации ЛЖ, несмотря на значительное снижение ФВ. Наряду со снижением ФВ отмечено снижение более чем в 2 раза степени уменьшения площади ЛЖ в систоле. Толщина задней стенки ЛЖ в диастоле осталась практически прежней, но степень утолщения стенки в систоле уменьшилась почти в 3 раза. Следовательно, значительное снижение сократимости ЛЖ было в значительной мере компенсировано дилатацией ЛЖ.

В связи с высокой смертностью после 10 инъекций доксорубина (44%) в дальнейшем мы ограничивались максимум 8 инъекциями. Динамика изменений структурных и функциональных показателей сердца в разные сроки после начала введения доксорубина представлена на рис. 1. Видно, что снижение ФВ неуклонно прогрессирует по мере увеличения срока с начала введения доксорубина, одновременно снижается и выживаемость животных. Подобным образом снижаются и другие показатели сократимости ЛЖ — степень уменьшения площади и степень утолщения стенки ЛЖ.

Несмотря на значительное снижение ФВ и степени утолщения стенки, величина минутного объема, отнесенная к единице массы тела, сохранялась постоянной в течение 8 нед и только через 10 нед обнаружила тенденцию к увеличению, как и диастолический размер ЛЖ (рис. 2, 3).

Катетеризация ЛЖ и аорты выполнена в острых опытах также в различные сроки после начала инъекций доксорубицина — через 7 нед (4 инъекции), 9, 11 и 13 нед (8 инъекций). При вскрытии грудной и брюшной полостей примерно у 50% животных был найден асцит, а у $\frac{1}{3}$ крыс — гидроторакс. У получавших доксорубицин животных ЧСС и АД на любом

сроке имели явную тенденцию к снижению, соответственно снижению АД уменьшалось и систолическое давление в ЛЖ. Эти величины достоверно снижались, начиная с 9 нед. Еще более отчетливо снижалась максимальная скорость развития давления, а реципрокный к нему индекс — время предизгнания — неуклонно увеличивался. Увеличивалось также время систолы. Эти 3 последних показателя были достоверно изменены уже через 7 нед. При этом степень увеличения времени предизгнания на протяжении 11 нед возрастала больше, чем общая длительность систолы — их соотношение возрастало с 14,4% в контроле до 18%, что также свидетельствует о снижении сократимости миокарда.

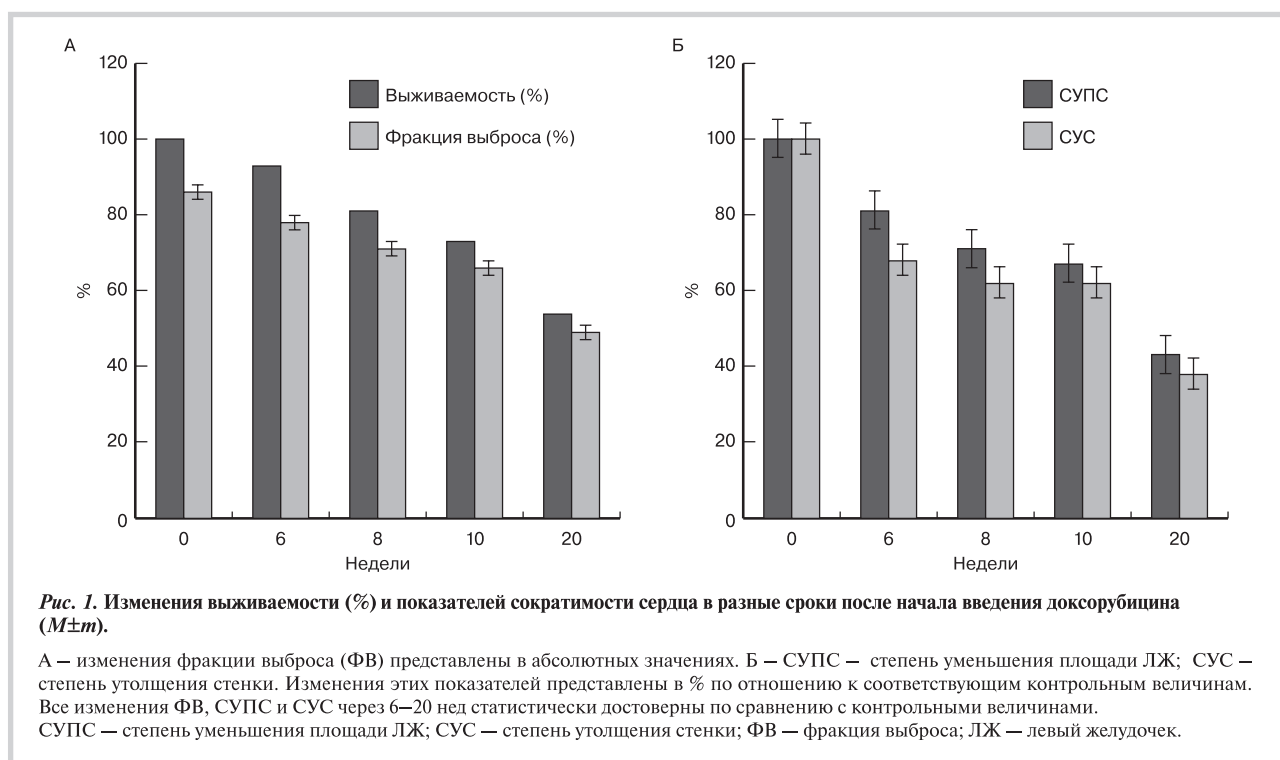
Отчетливо реагировали и миокардиальные показатели. Все они достоверно снижались уже через 7 нед, и это неуклонное снижение прогрессировало вместе с увеличением срока. Через 13 нед ИС был снижен почти в 2 раза, а константа расслабления (КР) — еще больше. Следует отметить, что с увеличением срока относительное снижение КР было глубже по сравнению с ИС. Так, соотношение КР/ИС через 11–13 нед достоверно снижалось на 25%. Это свидетельствует о более глубоком нарушении процесса расслабления по сравнению с процессом сокращения.

Для 10 животных, у которых функция сердца была исследована при ЭхоКГ и катетеризации, оказалось возможным рассчитать корреляцию между гемодинамическими и миокардиальными показателями (табл. 2). Корреляция ФВ с миокардиальными показателями оказалась умеренной и отрицательной (–0,53 и –0,68), а корреляция между миокардиальными показателями высокой. Так, оба показателя, характеризующих время электромеханической и механической систолы, коррелируют обратно с ИС (–0,89), что указывает на их высокую ценность. Аналогичная корреляция наблюдается и для КР. Отмечена высокая положительная корреляция между КР и ИС (0,89).

Таблица 1. ЭхоКГ сердца крыс через 20 нед с начала введения доксорубицина

Показатель	Контроль (n=18)	Доксорубицин (n=10)	%
МО, мл/мин	272±10	273±36	
Конечный диастолический объем, мл	0,88±0,05	1,40±0,19**	159
Конечный систолический объем, мл	0,17±0,02	0,74±0,12**	435
ФВ, %	81±1	49±4**	60
VTI, см	4,09±0,13	2,68±0,21**	65
Площадь ЛЖ в диастоле, см ²	0,38±0,02	0,57±0,04**	150
Степень уменьшения площади ЛЖ в систоле, %	67±2	29±3**	43
Толщина задней стенки ЛЖ в диастоле, мм	1,58±0,05	1,65±0,06	
Толщина задней стенки ЛЖ в систоле, мм	2,75±0,09	2,12±0,12**	
% утолщения стенки при сокращении	74±3	28±5**	38

Примечание. ЭхоКГ — эхокардиография; ФВ — фракция выброса; МО — минутный объем; VTI — интеграл линейной скорости кровотока; ЛЖ — левый желудочек. $p<0,05$; ** — $p<0,01$ по сравнению с контролем.



Обсуждение

Динамическое наблюдение за состоянием сердца в процессе формирования хронической СН под влиянием доксорубина позволило установить следующее: 1) ФВ, а также другие показатели сократимости ЛЖ, характеризующие систолическую дисфункцию, снижаются пропорционально сроку действия доксорубина, но дилатация ЛЖ развивается постепенно — даже через 10 нед увеличение диастолического объема ЛЖ не достоверно, и только через 20 нед он увеличен на 59%; 2) раньше других реагируют миокардиальные показатели, характеризующие расслабимость и сократимость, причем ухудшение расслабимости по степени превышает снижение сократимости. Гемодинамические показатели (давление в ЛЖ, ЧСС) снижаются позже, когда индексы сократимости и расслабимости снижаются на 40–46% (табл. 3). Эти данные свидетельствуют о первичном нарушении сократимости и расслабимости миокарда под влиянием доксорубина. Именно они определяют неуклонное снижение ФВ и рост конечного диастолического давления в ЛЖ.

Позднее появление дилатации ЛЖ при относительно раннем развитии систолической дисфункции отмечено также при введении доксорубина крысам по несколько более жесткой схеме — по 3 мг/кг в течение 6 нед, смертность при этом составила 50% [11]. Через 8 нед у выживших крыс ФВ уменьшилась на 27%, но при этом размер ЛЖ уменьшился только в систоле, но не в диастоле, т.е. дилатация отсутствовала. Отсутствие дилатации при заметном снижении фракции изгнания свидетельствует о мобилизации компенсаторных механизмов, реализуемых на различном уровне. На уровне сердца — относительно медленное развитие процесса, обусловленное ежедневными инъекциями доксорубина, позволяет в промежутках мобилизовать механизмы репарации миокарда на клеточном и тканевом уровне [14], а именно, восстановление белков цитоскелета [15], повышение диастолической упругости ЛЖ и тонуса коронарных сосудов [16], восстановление уровня антиоксидантной защиты [17]. Конечно, на фоне продолжающихся инъекций доксорубина степень репарации неизбежно снижается. Облегчение выброса может быть достигнуто за счет

снижения периферического сопротивления, в пользу которого косвенным аргументом может служить неуклонное снижение АД (см. табл. 3). Сниженная ЧСС также может вносить вклад, увеличивая время диастолы и тем самым наполнение ЛЖ. В результате МО, отнесенный к единице массы крысы, держался в пределах, близких к контрольному уровню, а дилатация ЛЖ начинала формироваться только после 10 нед с начала действия доксорубина, когда ФВ снизилась на 23%, а другие показатели сократимости ЛЖ — на 33–38%. На уровне организма — это снижение естественного прироста массы. Через 8 нед масса животных, получавших доксорубин, была меньше контрольной на 16%, а через 10 нед — на 40%. Уменьшение количества кровоснабжаемых тканей естественно снижает и уровень необходимого МО. Таким образом, все эти, а вероятно, и другие компенсаторные механизмы задерживают мобилизацию последнего резерва — дилатацию ЛЖ.

Катетеризация ЛЖ позволила установить, что показатели сократимости и расслабимости миокарда снижаются раньше, чем гемодинамические показатели ЛЖ. Это согласуется с установившимся мнением, что мишенью доксорубина в сердце являются кардиомиоциты. Сразу после введения концентрация доксорубина в миокарде в 50 раз выше, чем в плазме, и даже после однократного введения он обнаруживается в миокарде через 3 нед [18]. Одновременное и пропорциональное снижение показателей сократимости и расслабимости миокарда неудивительно ввиду тесной связи между фазами систолы и диастолы, чему еще одним подтверждением является тесная корреляция между ними.

Преимущественное снижение расслабимости миокарда по сравнению с сократимостью объясняется тем, что величина сокращения миофибрилл зависит от количества ионов Ca^{2+} , выделившихся из саркоплазматической сети, а оно определяется тем количеством, которое было поглощено из миоплазмы при расслаблении. Следовательно, именно скорость расслабления может определять последующую скорость и величину сокращения. Очень тесная корреляция между КР и ИС (0,89; см. табл. 2) соответствует такому представлению. Эта ситуация характерна для действия на миокард многих естественных или патологических факторов [19]. Непосредственное сопоставле-

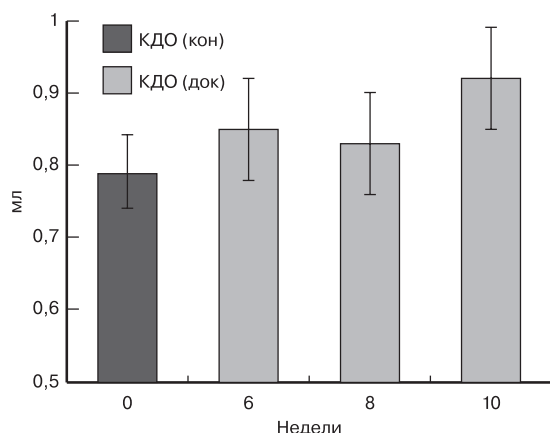


Рис. 2. Изменения КДО через 6–10 нед после начала введения доксорубина.

КДО — конечно-диастолический объем; изменения показателей статистически недостоверны.

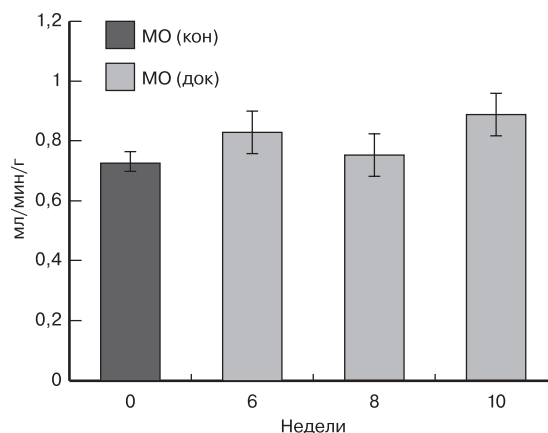


Рис. 3. Изменения относительного МО через 6–10 нед после начала введения доксорубина.

МО — относительный минутный объем; изменения показателей статистически недостоверны.

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между гемодинамическими и миокардиальными показателями

ФВ	КДД	ДПП	ДС	МСРД	ИС	КР
xxxx	0,27	0,47	0,32	–0,44	–0,53	–0,68
	xxxx	0,28	0,66	–0,55	–0,63	–0,53
		xxxx	0,75	–0,89	–0,89	–0,80
			xxxx	–0,92	–0,89	–0,78
				xxxx	0,97	0,85
					xxxx	0,89
						xxxx

Примечание. ФВ — фракция выброса; КДД — конечное диастолическое давление; ДПП — длительность периода предизгнания; ДС — длительность систолы; МСРД — максимальная скорость развития давления; ИС — индекс сократимости; КР — константа расслабления.

Таблица 3. Инвазивные показатели сократительной функции сердца на разных сроках действия доксорубицина

Показатель	Контроль	Доксорубицин			
Число опытов	24	17	22	16	7
Срок, нед	8–10	7	9	11	13
АД, мм рт.ст.	129±2	121±5	112±5*	113±6*	110±8*
ЧСС, мин ⁻¹	420±7	386±16	388±10*	394±14	358±23*
ДЛЖ сист., мм рт. ст.	143±3	130±5	123±4**	122±6*	115±9*
ДЛЖ диаст., мм рт. ст.	0,3±0,7	3,7±1,9	6,1±1,1*	5,4±1,8	9,5±2,8*
+dP/dt, мм рт.ст./с	14480±355	11130±436**	8350±750**	7990±730**	6910±1130**
ИС, с ⁻¹	198±4	177±6*	122±7**	116±8**	104±12**
ИР, с ⁻¹	91±2	89±5	61±4**	58±4**	51±8**
КР, с ⁻¹	96±2	78±4**	52±4**	47±5**	42±8**
Время до пика +dP/dt, мс	12,0±0,2	14,2±0,7*	17,8±0,7**	18,0±0,8**	18,1±1,6**
Время до пика –dP/dt, мс	83±2	91±3*	102±3*	99±4**	106±8**
КР/ИС	0,49±0,01	0,46±0,03	0,42±0,03*	0,38±0,03**	0,37±0,03**

Примечание. АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ДЛЖ сист. и диаст. — давление в левом желудочке систолическое и диастолическое; ИС — индекс сократимости, ИР — индекс расслабимости; КР — константа изоволюмического расслабления. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

ние инвазивных и эхокардиографических данных в исследовании с участием 85 пациентов показало высокую корреляцию пикового наполнения ЛЖ с константой изоволюмического расслабления ($r=0,80$) и максимальной скоростью снижения давления в ЛЖ ($r=-0,64$), авторы заключили, что константа изоволюмического расслабления является главным фактором пикового наполнения ЛЖ [20].

Клинические данные об изменениях процессов сокращения и расслабления под влиянием доксорубицина вполне соответствуют такому заключению. В исследовании с участием 125 детей, получавших доксорубицин в различных дозах, уже при минимальных его дозах отмечено снижение отношения Е/А и удлинение времени изоволюмического расслабления при еще неизменном фракционном укорочении [21]. Аналогичный вывод был сделан в исследовании с участием получивших дозу доксорубицина менее 300 мг/м² 56 пациентов без клинических проявлений [22]. В работе на крысах (введение доксорубицина по 2,5 мг/кг в течение 10–12 нед) снижение фракционного укорочения было отмечено только после 12 нед, в то время как диастола была нарушена после 10 нед [10]. В исследовании с

участием 58 пациентов, получивших разные дозы доксорубицина (139 и 308 мг/м²), выявлено, что максимальная скорость наполнения ЛЖ уже снижена у больных с меньшей дозировкой доксорубицина, она снижается еще в большей степени при повышенной дозировке, когда присоединяются признаки систолической дисфункции — снижение ФВ и максимальной скорости изгнания [23]. Авторы заключили, что диастолическая дисфункция возникает раньше систолической. С таким заключением согласуются и результаты более поздних работ [24, 25].

Заключение

Результаты показали, что постепенное формирование сердечной недостаточности позволяет мобилизовать разнообразные компенсаторные механизмы, задерживающие развитие дилатации сердца; развитие систолической дисфункции протекает с преимущественным нарушением процесса расслабления; удлинение периодов предизгнания и систолы при неинвазивном исследовании может служить показателем формирования систолической дисфункции.

Сведения об авторах:

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва
Институт экспериментальной кардиологии

Лаборатория экспериментальной патологии сердца
Лакомкин В.А. — к.м.н., вед.н.с. лаборатории.

Абрамов А.А. – мл.н.с. лаборатории.

Лукошкова Е.В. – д.биол.н., вед.н.с. лаборатории.

Ермишкин В.В. – к.биол.н., вед.н.с. лаборатории.

Капелько В.И. – д.м.н., проф., руков. лаборатории.

Институт клинической кардиологии

Отделение хронической ишемической болезни сердца

Грамович В.В. – к.м.н., н.с. отделения.

Выборов О.Н. – к.м.н., мл.н.с. отделения.

Information about the author:

Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

Vladimir L. Lakomkin – PhD.

E-mail: v.lakomkin@cardio.ru

Литература/REFERENCES

1. Cancer statistic in the US 1990–2008: data from the National Cancer Institute on estimated number of cancer survivors and age-adjusted cancer deaths per 100,000 people.
2. Ovchinnikov A.G., Ageev F.T. The role of cardiologist in the treatment of patients receiving anthracyclines and early recognition and prophylaxis of anthracycline cardiomyopathy. (in press). Russian (Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Роль кардиолога в ведении больных, получающих антрациклины и раннее выявление и профилактика антрациклиновой кардиомиопатии. (В печати)
3. Yeh E., Tong A., Lenihan D. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122–3131.
4. Goormaghtigh E., Ruyschaert J.M. Anthracycline glycoside-membrane interactions. *Bioch Bioph Acta* 1984;779:271–288.
5. Sarvazyan N. Visualization of doxorubicin-induced oxidative stress in isolated cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1996;271(5 Pt 2):H2079–2085.
6. Nohl H., Gille L., Staniek K. The exogenous NADH dehydrogenase of heart mitochondria is the key enzyme responsible for selective cardiotoxicity of anthracyclines. *Z Naturforsch (C)* 1998;53(3–4):279–285.
7. Lokhmatikov A.V., Voskoboinikova N., Cherepanov D.A. et al. Impact of Antioxidants on Cardiolipin Oxidation in Liposomes: Why Mitochondrial Cardiolipin Serves as an Apoptotic Signal? *Oxidative Med Cell Longevity* 2016;(3):1–19.
8. Kim D.H., Landry III, A.B., Lee Y.S., Katz A.M. Doxorubicin-induced calcium release from sarcoplasmic reticulum vesicles. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21:433–436
9. Mitry M.A., Edwards J.G. Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2016;10:17–24.
10. Kapelko V.I., Tsyplenkova V.G., Khatkevich A.N., Beskrovnova N.N. Morphological and functional estimation of acute and protracted cardiomyocyte alterations caused by adriamycin in varied doses. *Exp Clin Cardiol* 1999;4(1):35–42.
11. Migrino R.Q., Aggarwal D., Konorev E. et al. Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography. *Ultrasound Med Biol* 2008;34(2):208–214.
12. Chang S.A., Lim B.K., Lee Y.J. et al. A Novel Angiotensin Type I Receptor Antagonist, Fimasartan, Prevents Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Rats. *J Korean Med Sci* 2015;30(5):559–568.
13. Kapelko V.I., Lakomkin V.L., Lukoshkova E.V. et al. The complex study of the rat heart at isoproterenol damage. *Kardiologiya* 2014;54(3):46–56. Russian (Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Лукошкова Е.В., и др. Комплексное исследование сердца крыс при поражении изопроterenолом. *Кардиология* 2014;54(3):46–56).
14. Kapelko V.I. The reparation of myocardial lesions caused by Adriamycin. In: *Basic studies and progress of cardiology* (ed. E.I.Chazov) Moscow 2002:96–105. Russian (Капелько В.И. Репарация повреждений миокарда, вызванных адриамицином. В кн: «Фундаментальные исследования и прогресс кардиологии» (ред. Е.И. Чазов) Москва 2002: 96–105).
15. Dudnakova T.V., Lakomkin V.L., Tsyplenkova V.G. et al. Alterations in myocardial cytoskeletal and regulatory protein expression following a single adriamycin injection. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41(5): 788–794.
16. Kapelko V.I. The myocardial selfregulation at early atage of adryamycin cardiomyopathy. *Kardiologiya* 1997;37(7):58–63. Russian (Капелько В.И. Саморегуляция миокарда на ранней стадии адриамициновой кардиомиопатии. *Кардиология* 1997;37(7):58–63).
17. Kapelko V.I., Lakomkin V.L., Tsyplenkova V.G. Adaptation of the heart to toxic action of Adriamycin. In: *Adaptation in Biology and Medicine (Volume 5: Health Potentials)* (Eds L.Lukyanova, N.Takeda, P.K.Singal) New Delhi, India: Narosa Publishing House 2007:93–104.
18. Timour Q., Nony P., Lang J. et al. Doxorubicin concentration time course in the myocardium after single administration to the dog. Possible role in the cardiac effects. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987;20(3):267–269.
19. Kapelko V.I., Gorina M.S. Calcium regulation of myocardial contraction and relaxation. In: *Sov.Med.Rev. A. Cardiol. vol.2, Harwood Academic Publ. London*, 163–216.
20. Wakami K., Ohte N., Sakata S., Kimura G. Myocardial radial strain in early diastole is useful for assessing left ventricular early diastolic function: comparison with invasive parameters. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(5):446–451.
21. Bu'Lock F.A., Mott M.G., Oakhill A., Martin R.P. Left ventricular diastolic filling patterns associated with progressive anthracycline-induced myocardial damage: A prospective study. *Pediatr Cardiol* 1999;20(4):252–263.
22. Ganame J., Claus P., Uyttebroeck A. et al. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(12):1351–1358.
23. Patel C.D., Balakrishnan V.B., Kumar L. et al. Does left ventricular diastolic function deteriorate earlier than left ventricular systolic function in anthracycline cardiotoxicity? *Hell J Nucl Med* 2010;13(3):233–237.
24. Serrano J.M., González I., Del Castillo S. et al. Diastolic Dysfunction Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Incidence and Predictors. *Oncologist* 2015;20(8):864–872.
25. Stoodley P.W., Richards D.A., Boyd A. et al. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14(3):228–234.

Поступила 10.05.16 (Received 10.05.16)

Особенности течения беременности у женщин с артериальной гипертензией

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.65-70>

Я.В. БРЫТКОВА, Р.И. СТРЮК

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Брыткова Я. В. E-mail: yabrytkova@yandex.ru

Цель исследования. Анализ факторов, влияющих на прибавку массы тела в течение гестации, и оценка перинатальных исходов у женщин с артериальной гипертензией (АГ) с различным индексом массы тела (ИМТ) до беременности. **Материал и методы.** В исследование включены 69 женщин с АГ во II триместре беременности, из них 52 (75%), у которых прибавка массы тела за период гестации не выходила за пределы физиологической нормы, и 17 (25%) с прибавкой массы тела за период гестации больше нормы. Всем пациенткам проведено комплексное клинико-инструментальное обследование с оценкой ИМТ до беременности и за период гестации, суточное мониторирование артериального давления (АД), определение активности симпатико-адреналовой системы по величине β -адренорецепции мембран эритроцитов. **Результаты.** Согласно полученным данным, женщины с избыточной прибавкой массы тела за период гестации были старше и чаще имели повышенную массу тела до беременности, у них чаще регистрировали недостаточное снижение АД в ночное время, гиперсимпатикотонию, преждевременные роды, преэклампсию, а также снижение антропометрических параметров новорожденных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, симпатико-адреналовая система, беременность, прибавка массы тела за период беременности, перинатальные исходы.

The Course of Pregnancy in Women With Arterial Hypertension

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.65-70>

Ya.V. BRYTKOVA, R.I. STRYUK

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Contact information: Brytkova Ya.V. E-mail: yabrytkova@yandex.ru

We included in this study 69 women with hypertension in the II trimester of pregnancy, of whom 52 (75%) had normal weight gain during the period of gestation, and 17 (25%) had abnormal weight gain. Comprehensive clinical and instrumental examination included calculation of body mass index before and during gestation, 24-hour ambulatory blood pressure (BP) monitoring, assessment of activity of sympathetic-adrenal system by quantification of β -adrenoreception of erythrocytes cell membranes. Women with excessive weight gain during gestation were older, more often had increased body weight before pregnancy. They also more often had insufficient nocturnal BP lowering, hypersympathicotonia, premature labor, pre-eclampsia, and lower anthropometric parameters of newborns.

Key words: arterial hypertension; sympathetic-adrenal system; pregnancy; weight gain; perinatal outcomes.

Состояние и охрана репродуктивного здоровья женщины имеют важнейшее медико-социальное значение и обуславливают необходимость выработки стратегии и тактики его сохранения и восстановления. К сожалению, современные показатели репродуктивного здоровья населения России характеризуются негативными тенденциями, о чем свидетельствуют большое число осложнений беременности и родов, высокие уровни материнской и младенческой смертности, гинекологической заболеваемости, высокая распространенность бесплодия и невынашивания беременности [1–4]. Определенную роль в этих неблагоприятных тенденциях отводят экстрагенитальной патологии, прежде всего артериальной гипертензии (АГ) и ожирению, которое диагностируют у 35–50% женщин репродуктивного возраста [2, 5–9]. Так, по данным проспективного когортного исследования 245 526 практически здоровых беременных, распространенность избыточной массы тела (индекс массы тела — ИМТ ≥ 25 кг/м²) составила 32,8% [10]. Кроме того, исследователи находят связь между течением беременности и неблагоприятными перинатальными исходами, а также наличием в будущем ранней сердечно-сосудистой патологии у людей, матери которых имели патологическую прибавку массы тела за период беременности. Ретроспективный анализ беременности

у 2098 женщин показал, что патологическая прибавка массы тела в I и II триместрах гестации ассоциируется с высокой частотой преждевременных родов и оперативного родоразрешения, а также с недоношенностью и незрелостью новорожденного [11]. В другом крупном ретроспективном исследовании, включающем женщин с многоплодной беременностью, была выявлена связь патологической прибавки массы тела за период гестации с высоким риском развития гестационной АГ и преэклампсии. Вместе с тем состояние новорожденных у матерей с патологической и физиологической прибавкой массы тела в этом исследовании достоверно не различалось [12]. Важными стали данные, полученные при ретроспективном анализе 48 867 беременных, которые показали, что неблагоприятные перинатальные исходы связаны с патологической прибавкой массы тела за период гестации и не зависят от ИМТ до беременности [13]. Специальных клинических исследований, посвященных анализу факторов, которые влияют на прибавку массы тела в течение гестации, и оценке перинатальных исходов у женщин с различным ИМТ до беременности не проводилось, что и стало мотивацией для данной работы.

Материал и методы

В исследование включены 69 женщин, медиана возраста которых составила 31,5 (25,0; 36,0) года, во II триместре беременности, которых наблюдали в течение всего периода

© Я.В. Брыткова, Р.И. Стрюк, 2017

© Кардиология, 2017

Кардиология 2017; 1: 65–70

гестации и в послеродовом периоде, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. По данным анамнеза и результатам клинико-инструментального обследования у всех пациенток была диагностирована АГ I—II стадии, 1—2-й степени [14]. Все обследуемые знали о наличии у них АГ до беременности и нерегулярно, только при повышении артериального давления (АД), применяли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента ($n=14$; 20%), β -адреноблокаторы ($n=22$; 32%) или нифедипин ($n=5$; 7%); 28 (41%) из них ранее не лечились. С установлением беременности все женщины самостоятельно прекратили прием антигипертензивных препаратов. После обследования при стойком повышении АД им назначали бисопролол в дозе 2,5—5,0 мг/сут, при неэффективности монотерапии к лечению добавляли блокатор кальциевых каналов нифедипин SR/GITS 30 мг/сут. Все эти антигипертензивные средства отнесены к классу «С» по классификации Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration — FDA) и рекомендованы к применению у беременных [15].

Обследование осуществляли по стандартной методике, включающей тщательное изучение анамнеза, физическое обследование, в том числе расчет ИМТ по формуле Кетле. Офисное измерение АД на обеих руках проводили трижды с 5-минутным интервалом сфигмоманометром в положении пациентки сидя, рука на столе по стандартной методике. За конечное (регистрируемое) значение офисного АД принимали среднее трех измерений, проводили суточное мониторирование АД (СМАД). Регистрацию АД осуществляли с интервалом 15 мин в период бодрствования (с 7.00 до 23.00 ч) и 30 мин в период сна (с 23.00 до 7.00 ч). Анализировали следующие показатели: среднее систолическое и диастолическое АД в дневные (ср.САД дн., ср.ДАД дн.) и ночные (ср.САД н., ср.ДАД н.) часы, максимальное дневное систолическое (макс.САД дн.) и диастолическое (макс.ДАД дн.) АД, временной гипертонический индекс систолического (ГИ САД) и диастолического (ГИ ДАД) АД, суточный индекс САД (СИ САД) и ДАД (СИ ДАД), среднюю частоту сердечных сокращений (ср.ЧСС).

Активность симпатико-адреналовой системы (САС) определяли по величине β -адренорецепции мембран эритроцитов (β -АРМ) авторским методом, основанным на изменении осмосоустойчивости эритроцитов в присутствии адреноактивного вещества, с использованием набора реагентов АРМ-АГАТ [16].

Допустимую физиологическую прибавку массы тела за период беременности рассчитывали с учетом ИМТ до беременности (табл. 1) согласно рекомендациям Institute of Medicine of National Academies, Recommendations for Weight Gain During Pregnancy in the Context of the Obesity Epidemic (2010) [17].

Контроль АД и оценку самочувствия пациенток проводили еженедельно, все лабораторные и инструментальные обследования осуществляли до лечения и на фоне антигипертензивной терапии (АГТ).

В сроки беременности 20 нед и более при появлении протеинурии (≥ 300 мг белка в 24-часовом образце мочи) и повышении АД диагностировали преэклампсию. Роды, произошедшие до 37-й недели, считали преждевременными.

Перинатальные исходы оценивали по антропометрическим параметрам и по шкале Апгар на 1—5-й минуте жизни новорожденного. Недоношенным считали новорожденного, масса тела которого при рождении была менее 2500 г.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. При непараметрическом распределении признака рассчитывали медиану (Me) и межквартильный размах (25-й квартиль; 75-й квартиль). Сравнение двух независимых групп проводили с использованием непараметрического теста Манна—Уитни. Оценку межгрупповых различий по качественным порядковым и бинарным признакам выполняли с использованием критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение пациенток на группы было проведено ретроспективно: 1-ю группу составили 52 (75%) женщины, у которых прибавка массы тела за период гестации не выходила за пределы физиологической нормы, — 12,6 (11,5; 15,6) кг; 2-ю группу — 17 (25%) пациенток с прибавкой массы тела за период гестации больше нормы — 14,5 (10,2; 16,9) кг.

При анализе антропометрических данных (табл. 2) оказалось, что женщины с патологической прибавкой массы тела за период гестации были достоверно старше и чуть менее половины из них ($n=7$; 41%) имели избыточную массу тела до беременности, в то время как избыточная масса тела у пациенток 1-й группы встречалась редко ($n=5$; 10%).

Отягощенная по АГ наследственность (44 и 39% соответственно) и перенесенные острое нарушение мозгового кровообращения и/или острый инфаркт миокарда у ближайших родственников (12 и 15% соответственно) встречались с одинаковой частотой в обеих группах.

Не было выявлено различий и по частоте развития преэклампсии в анамнезе у матерей обследованных, которая была у 12% женщин 1-й группы и у 14% — 2-й группы.

Показатели СМАД у всех обследованных соответствовали систолидиастолической АГ и не различались между группами (табл. 3).

Через 14 нед АГТ в обеих группах был достигнут адекватный антигипертензивный эффект — достоверное ($p < 0,05$) снижение всех показателей СМАД за исключением СИ САД и СИ ДАД у пациенток 1-й группы, который практически не изменился к концу периода наблюдения. Необходимо также отметить, что у большинства пациенток этой группы наблюдали нормальное снижение ночного уровня САД (78%) и ДАД (84%) и преобладание этого же типа диппер у них наблюда-

Таблица 1. Параметры физиологической прибавки массы тела в течение беременности

Показатель до беременности	ИМТ, кг/м ²	Общая прибавка массы тела за период гестации, кг	Средний уровень прибавки массы тела во II и III триместрах, кг/нед
Недостаточная масса тела	<18,5	12,5—18,0	0,51 (0,44—0,58)
Нормальная масса тела	18,5—24,9	11,5—16,0	0,42 (0,35—0,50)
Избыточная масса тела	25,0—29,9	7,0—11,5	0,28 (0,23—0,33)
Ожирение	>30,0	5,0—9,0	0,22 (0,17—0,27)

Примечание. Здесь и в табл. 2: ИМТ — индекс массы тела.

лось на фоне лечения. У пациенток 2-й группы, несмотря на достижение целевых уровней АД к концу периода наблюдения, было выявлено достоверное снижение СИ САД и СИ ДАД на фоне АГТ (см. табл. 3) и увеличение числа женщин с типом нон-диппер (65% против 18% до лечения).

По величине β -АРМ в исходном состоянии в обеих группах выявлялась гиперсимпатикотония — средние значения показателя более чем в 2 раза превышали физиологический уровень (рис. 1). Однако во 2-й группе гиперсимпатикотония носила более выраженный характер. На фоне АГТ в обеих группах активность САС в равной степени снизилась, что проявилось достоверным уменьшением величины β -АРМ.

На 28—35-й неделях беременности у 25% женщин развилась преэклампсия, частота которой у пациенток 2-й группы была в 2 раза выше (рис. 2), чем в 1-й группе (41% против 19%).

Средняя продолжительность беременности у большинства пациенток 1-й группы соответствовала физиологическому сроку — 38,6 (36,7; 39,2) нед и была больше, чем во 2-й группе, — 37,1 (35,4; 38,0) нед.

Преждевременные роды в сроки 34—37 нед беременности произошли у $1/3$ женщин 1-й группы и у 53% пациенток 2-й группы, при этом у них достоверно чаще выполнялось оперативное родоразрешение (табл. 4).

Анализ перинатальных исходов выявил, что антропометрические показатели новорожденных, как и их оценка по шкале Апгар на 1—5-й минуте жизни, были достоверно лучше у женщин 1-й группы (табл. 5).

Обсуждение

При анализе факторов, способных влиять на чрезмерную прибавку массы тела за период беременности, оказалось, что женщины 2-й группы в среднем были старше и исходно имели достоверно больший ИМТ. По мнению исследователей, у женщин с избыточной массой тела и ожирением риск преждевременных родов до 34-й недели увеличивается более чем в 1,5 раза [18].

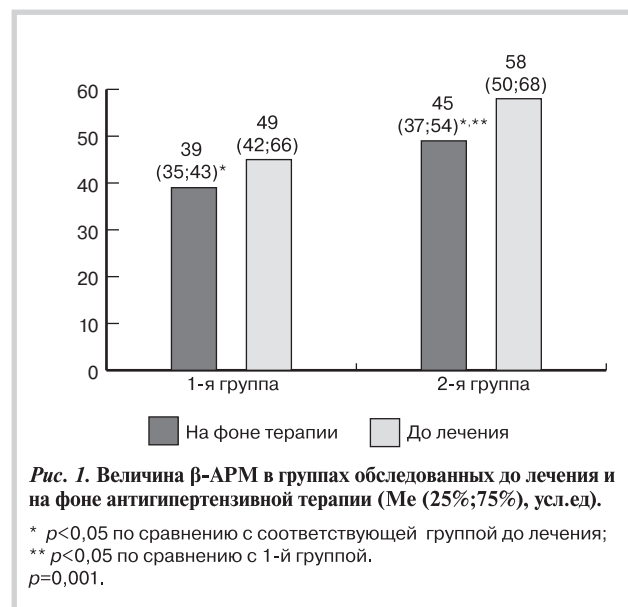


Таблица 2. Антропометрические показатели обследованных пациенток

Показатель	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=17)	p
Возраст, годы	29 (25; 34)	34 (26; 38)	0,028
Рост, см	165 (163; 169)	168 (161; 170)	0,86
Масса тела до беременности, кг	64 (59; 68)	70 (62; 75)	0,021
ИМТ до беременности, кг/м ²	23,2 (21,9; 24,6)	25,7 (24,4; 26,0)	0,0004

Примечание. Здесь и в табл. 3 данные представлены в виде Ме (25-й процентиль; 75-й процентиль).

Таблица 3. Показатели СМАД до начала лечения и на фоне антигипертензивной терапии в группах наблюдения

Показатель	До лечения		На фоне АГТ	
	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=17)	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=17)
ГИ САД, %	49,0 (35,0; 67,5)	46,0 (41,0; 67,0)	24,5 (8,5; 37,0)*	30,0 (21,0; 43,0)*
ГИ ДАД, %	41,5 (23,5; 58,0)	25,0 (16,0; 47,0)	19,0 (6,5; 35,0)*	21,0 (8,0; 29,0)*
Ср.САД дн., мм рт.ст.	140,0 (131,5; 150,5)	139,0 (132,0; 151,0)	125,0 (120,5; 132,0)*	129,0 (122,0; 136,0)*
Ср.ДАД дн., мм рт.ст.	85,5 (84,0; 96,0)	88,0 (83,0; 95,0)	80,0 (76,0; 85,0)*	77,0 (74,0; 82,0)*
Ср.САД н., мм рт.ст.	126,0 (120,0; 132,5)	124,0 (119,0; 136,0)	113,0 (109,0; 122,0)*	120,0 (110,0; 132,0)*
Ср.ДАД н., мм рт.ст.	76,0 (72,0; 84,0)	74,0 (69,0; 80,0)	69,0 (63,0; 78,5)*	67,0 (64,0; 73,0)*
Макс.САД дн., мм рт.ст.	165,0 (157,0; 171,0)	162,0 (155,0; 182,0)	148,5 (143,0; 158,0)*	155,0 (150,0; 160,0)*
Макс.АД дн., мм рт.ст.	104,0 (100,0; 110,0)	98,0 (82,5; 92,5)	95,0 (88,5; 102,0)*	97,0 (90,0; 100,0)*
ЧССср., уд/мин	88,0 (82,5; 92,5)	90,0 (83,0; 95,0)	80,0 (76,0; 84,0)*	78,0 (75,0; 81,0)*
СИ САД, %	9,95 (6,06; 15,2)	11,11 (9,09; 13,65)	9,05 (6,61; 12,10)	5,04 (4,34; 8,52)*; **
СИ ДАД, %	13,08 (8,28; 18,29)	12,94 (8,89; 15,48)	13,12 (8,19; 17,49)	11,84 (3,61; 16,88)

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой до лечения; ** — $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой. АГТ — антигипертензивная терапия. СМАД — суточное мониторирование артериального давления; ГИ САД — гипертонический индекс систолического артериального давления; ГИ ДАД — гипертонический индекс диастолического артериального давления; ср.САД дн. — среднее систолическое артериальное давление в дневные часы; ср.ДАД дн. — среднее диастолическое артериальное давление в дневные часы; ср.САД н. — среднее систолическое артериальное давление в ночные часы; ср.ДАД н. — среднее диастолическое артериальное давление в ночные часы; макс.САД дн. — максимальное дневное систолическое артериальное давление; макс.ДАД дн. — максимальное дневное диастолическое артериальное давление; ЧССср. — средняя частота сердечных сокращений; СИ САД — суточный индекс систолического артериального давления; СИ ДАД — суточный индекс диастолического артериального давления.

Кроме того, следует подчеркнуть, что хотя АГ, имевшаяся у всех пациенток, является весомым фактором риска (ФР) неблагоприятных перинатальных исходов [19, 20], но и недостаточное снижение АД в ночное время у женщин с чрезмерной прибавкой массы тела за период гестации (65% пациенток с типом нон-диппер против 18% в 1-й группе) может неблагоприятно влиять на течение беременности, состояние плода и новорожденного. Исследователи считают, что недостаточное снижение АД в ночное время создает условия для развития нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока и гипотрофии плода [21].

Сам факт чрезмерной прибавки массы тела за период гестации четко продемонстрировал его неблагоприятное влияние как на течение беременности, так и на состояние новорожденного. Необходимо отметить, что такое серьезное осложнение беременности, как преэклампсия, возникла у ¼ пациенток с АГ, что согласуется с данными других исследователей [22]. Вместе с

тем во 2-й группе преэклампсия развивалась в 2 раза чаще, чем у пациенток 1-й группы, что может вносить свой дополнительный вклад в неблагоприятные перинатальные исходы, поскольку у этих пациенток исследователи обнаружили не только недостаточное ночное снижение АД, но и у 15% из них повышение АД в ночные часы (тип найт-пикер) [23]. При этом чрезмерную прибавку массы тела за период беременности можно рассматривать в качестве неблагоприятного фактора, способствующего развитию этого грозного осложнения беременности, особенно у женщин с избыточной массой тела и ожирением, как уже было ранее отмечено другими авторами [24–26].

Для беременности характерна физиологическая гиперсимпатикотония, что многократно было продемонстрировано в наших исследованиях [27, 28]. Однако выраженную гиперсимпатикотонию можно рассматривать в качестве самостоятельного ФР неблагоприятных перинатальных исходов и, как показали наши предыдущие исследования и результаты данной работы, она

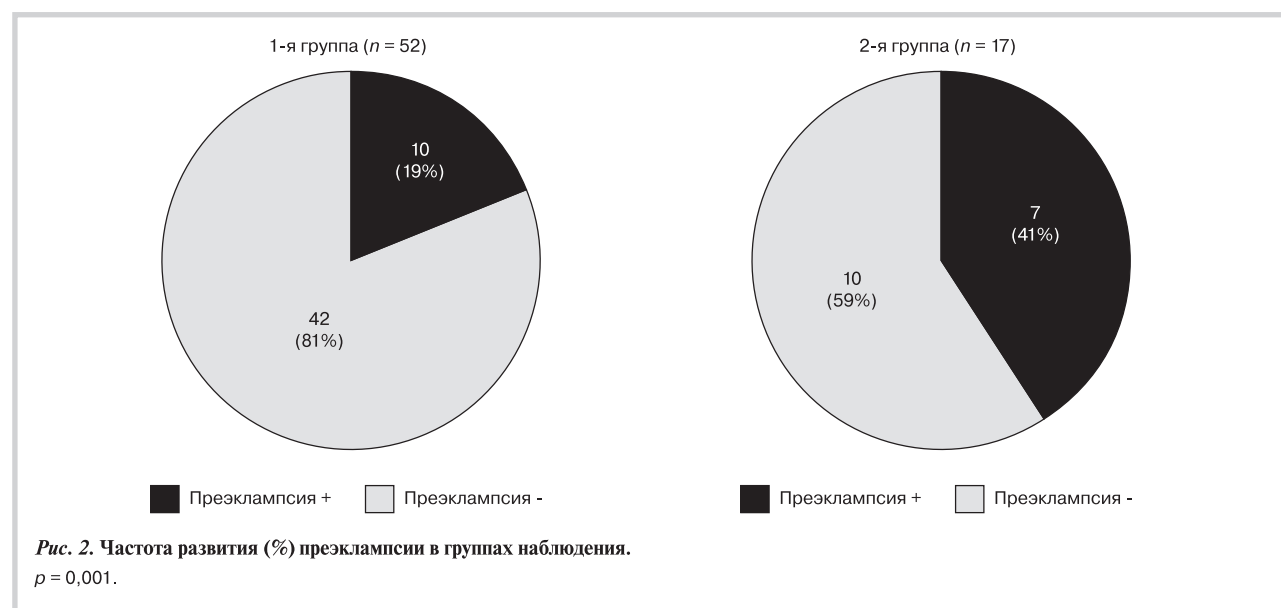


Таблица 4. Течение беременности и способы родоразрешения в группах наблюдения

Показатель	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=17)	p
Преждевременные роды	15 (29)	9 (53)	<0,001
Срочные роды в физиологические сроки	37 (71)	8 (47)	<0,001
Оперативное родоразрешение	12 (23)	8 (47)	<0,001
Роды через естественные родовые пути	40 (77)	9 (53)	<0,001

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).

Таблица 5. Антропометрические показатели и оценка по шкале Апгар на 1–5-й минуте новорожденных в группах наблюдения

Показатель	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=17)	p
Масса тела, г	3200 (2900; 3460)	2800 (2700; 3000)	0,003
Рост, см	50 (49; 50,5)	49 (48; 50)	0,036
Оценка по шкале Апгар на 1–5-й минуте, баллы			
7–7	5 (10)	1 (6)	0,029
7–8	8 (15)	6 (35)	
8–8	19 (37)	10 (59)	
8–9	13 (25)	0	
9–9	7 (13)	0	

Примечание. Данные представлены в виде Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль) и абсолютного числа больных (%).

может способствовать чрезмерной прибавке массы тела, особенно у женщин с избыточной массой тела, что негативно влияет на течение беременности [29]. Так, более чем у половины женщин 2-й группы произошли преждевременные роды, масса тела новорожденных у них была достоверно ниже, и высокой балльной оценки по шкале Апгар никто из них не достигал.

Выводы

Женщины с избыточной прибавкой массы тела за период гестации старше по возрасту и чаще имеют избыточную массу

тела и ожирение до беременности по сравнению с пациентками с физиологической прибавкой массы тела.

У беременных с артериальной гипертензией и избыточной прибавкой массы тела за период гестации чаще регистрируется недостаточное снижение артериального давления в ночное время.

У женщин с чрезмерной прибавкой массы тела за период гестации хуже перинатальные исходы: достоверно чаще происходят преждевременные роды и выполняется оперативное родоразрешение, а также снижены антропометрические параметры и более низкая балльная оценка новорожденных по шкале Апгар.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, Москва

Кафедра внутренних болезней стоматологического факультета

Брыткова Я.В. – д.м.н., ассистент кафедры.

Стрюк Р.И. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

E-mail: yabrytkova@yandex.ru

Information about the author:

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Yana V. Brytkova – MD.

E-mail: yabrytkova@yandex.ru

Литература/REFERENCES

1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Al'bickij V.Ju., Terleckaja R.N. Patterns and trends in infant and child mortality in the Russian Federation. *Problems of Social Hygiene and History of Medicine* 2015;1:35–41. Russian (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Закономерности и тенденции младенческой и детской смертности в российской федерации. *Проблемы социальной гигиены и история медицины* 2015;1:35–41).
2. Suhij G.T., Krasnopol'skij V.I., Runihina N.K. et al. The transition to a new level of administration of antihypertensive and metabolic complications during pregnancy: current diagnostic criteria for gestational diabetes. *Obstetrics and Gynecology* 2013;3:4–9. Russian (Сухих Г.Т., Краснополянский В.И., Рунихина Н.К. и др. Переход на новый уровень ведения гипертензивных и метаболических осложнений при беременности: современные критерии диагностики гестационного сахарного диабета. *Акушерство и гинекология* 2013;3:4–9).
3. Frolova N.I., Belokrinickaja T.E., Belozerceva E.P., Lopatina D.V. Gynecologic incidence of youth as health, social and demographic issue. *Reproductive health of children and adolescents* 2015;1:17–23. Russian (Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Белозерцева Е.П., Лопатина Д.В. Гинекологическая заболеваемость молодежи как медико-социальная и демографическая проблема. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2015;1:17–23).
4. Fedorova E.P., Zarochenceva N.V., Polesko I.V., Malinovskaja V.V. The pathogenesis of spontaneous abortion: modern concepts. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology* 2015;2:53–58. Russian (Федорова Е.П., Зароченцева Н.В., Полеско И.В., Малиновская В.В. Этиопатогенез самопроизвольного прерывания беременности: современные концепции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2015;2:53–58).
5. Metwally M., Ong K.J., Ledger W.L., Li T.C. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008;90(3):714–726.
6. Kovaleva Ju.V. The role of obesity in the development of menstrual and reproductive functions. *Russian Gazette obstetrician-gynecologist* 2014;2:43–51. Russian (Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2014;2:43–51).
7. Rittenberg V., Seshadri S., Sunkara S.K. et al. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2011;23(4):421–439.
8. Levakov S.A., Borovkova E.I. Pregnancy with obesity and metabolic syndrome. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology* 2014;5: 5–10. Russian (Леваков С.А., Боровкова Е.И. Беременность на фоне ожирения и метаболического синдрома. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2014;5:5–10).
9. Krapivina N.A., Artymuk N.V., Tachkova O.A. Optimization of treatment of obesity in women of reproductive age. *Gynecology* 2006;8(4): 1–7. Russian (Крапивина Н.А., Артымук Н.В., Тачкова О.А. Оптимизация терапии ожирения у женщин репродуктивного возраста. *Гинекология* 2006;8(4):1–7).
10. Cedergren M. Effects of gestational weight gain and body mass index on obstetric outcome in Sweden. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;93:269–274.
11. Cho E.H., Hur J., Lee K.J. Early Gestational Weight Gain Rate and Adverse Pregnancy Outcomes in Korean Women. *PLoS One* 2015;10(10):e0140376.
12. Pettit K.E., Lacoursiere D.Y., Schrimmer D.B. et al. Maternal and neonatal outcomes in women with twin pregnancies with excessive gestational weight gain. *Matern Fetal Neonatal Med* 2015;15:1–4.
13. Li C., Liu Y., Zhang W. Joint and Independent Associations of Gestational Weight Gain and Pre-Pregnancy Body Mass Index with Outcomes of Pregnancy in Chinese Women: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One* 2015;10(8):e0136850.
14. Chazova I.E., Ratova L.G., Bojcov S.A. et al. Diagnosis and treatment of hypertension. *Russian guidelines (fourth revision). Systemic Hypertension* 2010;3:3–26. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Российские рекомендации (четвертый пересмотр)*. Системные гипертензии

- 2010;3:3–26).
15. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005;1858 p.
 16. Stryuk R.I., Dlusskaja I.G. Adrenergic and cardiovascular system. M.: Medicine 2003;158 p. Russian (Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина 2003; 158 с.)
 17. Rasmussen K.M., Abrams B., Bodnar L.M. et al. Recommendations for weight gain during pregnancy in the context of the obesity epidemic. Obstet Gynecol 2010;116(5):1191–1195.
 18. Nohr E.A. Obesity, gestational weight gain and preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort. Paediatr Perinat Epidemiol 2007;21:5–14.
 19. Bezerra P.C. Family history of hypertension as an important risk factor for the development of severe preeclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 2010;89:612–617.
 20. Hua Q., Liu Z.H., Liu R.K., Yang Z. A cohort study on the relationship between body mass index and blood pressure, blood lipid, blood glucose, left ventricular structure and function in adolescents during transition period. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2006;27(8):655–658.
 21. Tatarchenko I.P., Molokova E.A., Morozova O.I., Fateeva L.V. Assessing the impact of hypertension in pregnant women on hemodynamics in the mother-placenta-fetus and fetal development. Physician 2007;3:98–100. Russian (Татарченко И.П., Молокова Е.А., Морозова О.И., Фатеева Л.В. Оценка влияния артериальной гипертензии у беременных на гемодинамику в системе мать—плацента—плод и развитие плода. Врач 2007;3:98–100).
 22. Chappal L.C., Enye St., Seed P., Briley A.L. et al. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. Hypertension 2008;51:1002–1009.
 23. Savinova E.B., Sokolova L.A., Serdjukov S.V., Nezhenceva E.L. Possibilities of early detection of hypertension in pregnant women. Clinician 2012;3–4:23–27. Russian (Савинова Е.Б., Соколова Л.А., Сердюков С.В., Неженцева Е.Л. Возможности раннего выявления гипертонической болезни у беременных женщин. Клиницист 2012;3–4:23–27).
 24. Chen Z. Prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and pregnancy outcomes in China. Int J Gynaecol Obstet 2009;109:41–44.
 25. Gaillard R., Steegers E.A., Hofman A., Jaddoe V.W. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. The Generation Study. J Hypertens 2011;29:937–944.
 26. Fortner R.T., Pekow P., Solomon C.G. et al. Prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and risk of hypertensive pregnancy among Latina women. Am J Obstet Gynecol 2009;200(2):161–167.
 27. Stryuk R.I., Brytkova Y.V., Pavlova L.N., Nemirovskii V.B. Perinatal outcomes in pregnant women with hypertension, corrected bisoprolol and nifedipine SR GITS. Systemic Hypertension 2011;2(8):28–31. Russian (Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Павлова Л.Н., Немировский В.Б. Перинатальные исходы у беременных с артериальной гипертонией, скорректированной бисопрололом и нифедипином SR GITS. Системные гипертензии 2011;2(8):28–31).
 28. Stryuk R.I., Brytkova Y.V. Place of beta-blockers in the treatment of cardiovascular diseases in pregnant women. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2012;5(8):1–4. Russian (Стрюк Р.И., Брыткова Я.В. Место бета-адреноблокаторов в терапии сердечно-сосудистых заболеваний у беременных женщин. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012;5(8):1–4).
 29. Stryuk R.I., Smirnova V.A., Mkrumyan A.M. Hyperadrenerygia as a risk factor for adverse perinatal outcomes in pregnant women with disorders of fat metabolism. Rational Pharmacotherapy 2012;6:27–29. Russian (Стрюк Р.И., Смирнова В.А., Мкртумян А.М. Гиперадренергия как фактор риска неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с нарушением жирового обмена. Рациональная фармакотерапия 2012;6:27–29).

Поступила 02.01.16 (Received 02.01.16)

Начало. Окончание на 95 стр.

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

**VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ
28-30 марта 2017 г, г. Москва**

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в VI Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 28-30 марта 2017 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.

Проблемы и перспективы эхокардиографической оценки диастолической функции левого желудочка сердца

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.71-75>

М.Н. АЛЕХИН

ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой УД Президента РФ, Москва

Контактная информация: Алехин М.Н. E-mail: amn@mail.ru

Статья представляет собой обзор литературы, посвященный неинвазивной оценке диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) с помощью эхокардиографии. Значительное место в обзоре уделено существующим проблемам при выявлении диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ с помощью доплерографии трансмитрального кровотока. На основе существующих алгоритмов нередко не удается определенно судить о наличии или отсутствии ДД ЛЖ, даже при использовании целого ряда способов с оценкой кровотока в легочных венах, трансмитрального кровотока при пробе Вальсальвы и др. Обсуждаются вновь предложенные алгоритмы выявления ДД ЛЖ и оценки ее выраженности на основе доплерографии. Анализируются методы выявления ДД ЛЖ с использованием технологии двухмерной деформации стенок левого предсердия, трехмерной эхокардиографии и трехмерной деформации ЛЖ.

Ключевые слова: диастолическая функция, левый желудочек, эхокардиография, продольная деформация, левое предсердие.

Problems and Perspectives of Echocardiographic Evaluation of the Left Ventricular Diastolic Function

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.71-75>

M.N. ALEKHIN

Central Clinical Hospital with Polyclinic President Management Department RF, Moscow, Russia

Contact information: Alekhin M.N. E-mail: amn@mail.ru

This literature review is devoted to noninvasive evaluation of the left ventricular (LV) diastolic function by echocardiography with special stress on existing problems of detection of LV dysfunction by Doppler echocardiography of transmitral blood flow. Basing on existent algorithms one often cannot clearly judge whether LV dysfunction is present even when such methods are used as assessment of blood flow in pulmonary veins, transmitral blood flow during the Valsalva maneuver, etc. The review also contains discussion and analysis of newly suggested Doppler echocardiography based algorithms of detection of LV diastolic dysfunction and estimation of its severity (two-dimensional deformation of left atrial walls, three-dimensional echocardiography and three-dimensional deformation of the left ventricle).

Key words: diastolic function; left ventricle; echocardiography; longitudinal strain; left atrium.

Эхокардиография (ЭхоКГ) — основной метод неинвазивной оценки диастолической функции (ДФ) сердца в клинике [1]. Выявление диастолической дисфункции (ДД) нередко позволяет диагностировать заболевания сердца в их начальной, обратимой фазе. Оценка выраженности ДФ позволяет оценить прогноз при целом ряде заболеваний сердца, так как показана независимая прогностическая ценность нарушений ДФ левого желудочка (ЛЖ) сердца [2–5]. Прогностическое значение неинвазивной оценки ДФ ЛЖ показано и у пациентов с нормальной систолической функцией ЛЖ и не имеющих признаков ишемии миокарда при стресс-эхокардиографии, т.е. среди лиц с низкой вероятностью развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [6].

Диагностика ДД ЛЖ с помощью ЭхоКГ ограничена при следующих состояниях: изменения условий преднагрузки и гемодинамики; наличие локальных факторов, влияющих на раннюю диастолическую скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (ФКМК) — e' : инфаркт миокарда (ИМ), блокада левой ножки пучка Гиса, электрокардиостимуляция; начальные стадии ДД; кальциноз митрального кольца и пороки сердца [7]. Например, митральная регургитация (МР) существенно затрудняет интерпретацию данных для оценки ДФ ЛЖ, так как приводит к увеличению диастолического давления в

левых камерах сердца и легочной артерии, обуславливает хроническую дилатацию левого предсердия (ЛП) и развитие клинических симптомов сердечной недостаточности (СН). Большинство из обычно используемых показателей ДФ ЛЖ, такие как трансмитральный кровоток и кровоток в легочных венах, отношение E/e' , систолическое давление в легочной артерии, размер ЛП и другие зависят от МР независимо от первичной миокардиальной дисфункции ЛЖ [7].

Кроме того, до сих пор неясно, насколько изменения показателей, отражающих ДФ ЛЖ, у пожилых лиц обусловлены их возрастом или собственно заболеваниями. Открытым остается вопрос о значении изменений показателей ДФ ЛЖ у пациентов без клинических симптомов заболеваний или СН.

Цель данного обзора литературы — анализ существующих проблем эхокардиографической оценки ДФ ЛЖ сердца.

Опубликованные в 2009 г. совместные рекомендации Американского и Европейского обществ ЭхоКГ по оценке диастолической функции ЛЖ методом ЭхоКГ оказались важным событием в кардиологии, так как позволили внедрить новые подходы в оценке ДФ ЛЖ и усовершенствовать диагностику ДД ЛЖ [8]. К весьма положительным результатам внедрения новых подходов относят осознание кардиологами необходимости комплексной оценки ДФ ЛЖ с включением в число оцениваемых параметров не только показателей трансмитрального кровотока, но и ряда структурных (объем ЛП) и функциональных показателей (скорость движения ФКМК в раннюю диастолу). Другим

© М.Н. Алехин, 2017

© Кардиология, 2017

Kardiologiia 2017; 1: 71—75

важным результатом стала возможность неинвазивной оценки давления наполнения ЛЖ в зависимости от состояния насосной функции ЛЖ. Эти результаты были бы невозможны без внедрения новых технологий импульсно-волновой доплеровской оценки скорости движения тканей сердца, в частности, скорости движения ФКМК.

Наряду с этими положительными результатами стал очевидным и ряд проблем при использовании предложенных алгоритмов и схем выявления ДД и оценки ее выраженности. Некоторые авторы приводят данные о том, что до 48% пациентов не удается классифицировать в соответствии с предложенным алгоритмом выявления ДД и оценки ее выраженности [9]. Причиной этого являются несколько обстоятельств. Прежде всего у ряда пациентов имеется несоответствие между значениями индекса объема ЛП и скоростью движения латеральной или перегородочной части ФКМК в раннюю диастолу, или отношения ранней скорости наполнения ЛЖ к скорости предсердного наполнения (E/A) и времени замедления потока раннего наполнения ЛЖ (время замедления пика E). Наряду с этим значения отношения E/A от 1,5 до 2,0 не входят в обсуждаемую схему оценки выраженности ДД, приводя тем самым к невозможности определения степени ДД у таких пациентов. Подобная ситуация привела к тому, что в ряде последующих исследований значения отношения E/A более 1,5 использовались как критерий, в соответствии с которым пациентов относили к III стадии ДД [10, 11]. Существующая схема выявления ДД и оценки ее выраженности предложена для взрослых и не может быть адекватно использована у детей [12].

Указанные проблемы неинвазивной оценки ДФ ЛЖ приводят к постоянному поиску как новых методических подходов в рамках существующих способов и алгоритмов оценки разнообразных показателей ДФ ЛЖ, так и принципиально иных показателей, обычно основанных на передовых ультразвуковых и компьютерных технологиях. Каждое из этих направлений поисков имеет свои преимущества и недостатки. Очевидно, что новые методические подходы, опирающиеся на уже длительно существующие способы и алгоритмы оценки, используют при этом доказанные путем сопоставления с инвазивными методами исследования показатели ДФ ЛЖ и имеющие при этом несомненную ценность для оценки прогноза ряда состояний. Кроме того, такие подходы в целом опираются на уже используемые в повседневной практике способы, которые понятны врачам, не требуют дополнительного технического и программного оснащения. Такие работы появляются постоянно, и ряд из них представляет несомненный научный и практический интерес.

Например, S.N. Chang и соавт. [13] предложили использовать для выявления ДД ЛЖ интегральный индекс, который основан на традиционно применяемых доплерографических показателях трансмитрального кровотока и доплеровской визуализации тканей ФКМК, каждому из которых присваивается определенное количество баллов. Так, отношение $E/A < 1$; отношение $e'/a' < 0,8$ перегородочной части ФКМК и время замедления потока раннего наполнения ЛЖ > 240 мс соответствуют 1 баллу, отношение $e'/a' < 1$ латеральной части ФКМК; отношение $E/e' \geq 10-15$ соответствуют 2 баллам. Для отношения $E/e' > 15$ присваивалось 10 баллов, независимо от других измерений. Наряду со здоровыми лицами ($n=393$) этот подход анализировался у больных артериальной гипертензией ($n=145$), гипертрофической кардиомиопатией ($n=24$) и ишемической болезнью сердца ($n=67$). Интегральный индекс позволяет отличать пациентов с заболеваниями сердца со сниженной ДФ ЛЖ от здоровых лиц при его

значениях 4 балла и более. Таким образом, использование этого интегрального индекса у тех пациентов, у которых существующие схемы диагностики ДД ЛЖ не позволяют получить определенный результат, может быть весьма полезным для выявления ДД ЛЖ, по крайней мере, у больных артериальной гипертензией, гипертрофической кардиомиопатией и ишемической болезнью сердца. Однако такой подход не позволяет оценить выраженность ДД ЛЖ.

Алгоритм выявления и оценки выраженности ДД ЛЖ Тораксцентра из Роттердама, по данным его авторов, является «простым, быстрым и воспроизводимым», так как основан не на расчете объема ЛП, а на измерении переднезаднего его размера [9]. Следует согласиться с авторами этого алгоритма в том, что измерения переднезаднего размера проще и быстрее по сравнению с расчетом объема ЛП, который следует выполнять в двух позициях (на 4 и 2 камеры). Другим преимуществом алгоритма Тораксцентра является то, что размер ЛП приходится использовать только у 64% обследуемых лиц, а в соответствии с алгоритмом рекомендаций Американского общества ЭхоКГ и Европейского общества ЭхоКГ [8], расчет объема ЛП следует выполнять у всех пациентов. Наряду с размером ЛП вновь предложенный алгоритм Тораксцентра базируется на традиционно используемых доплеровских показателях трансмитрального кровотока и скорости движения ФКМК, т.е. на тех же показателях, которые используются в алгоритме рекомендаций Американского и Европейского обществ ЭхоКГ [8]. По данным авторов, в соответствии с предложенным ими алгоритмом Тораксцентра не удается классифицировать только 10% обследованных по сравнению с 48% при использовании алгоритма рекомендаций Американского и Европейского обществ ЭхоКГ [8].

Трансмитральный кровоток, кровоток в легочных венах, цветовой М-режим потока заполнения ЛЖ, тканевое доплеровское исследование скорости движения фиброзного кольца и объем ЛП представляют собой основные показатели для оценки ДФ ЛЖ. Однако каждому из этих показателей свойственны ограничения и условия, исключающие их использование. Более того, хотя каждый из показателей отражает тот или иной физиологический аспект диастолы, они не отражают процесс целиком, и поэтому нередко могут возникать ситуации с неоднозначной трактовкой ДД ЛЖ. Так, при анализе исследовательской вариативности использования алгоритма выявления ДД и оценки ее выраженности [8] показано, что частота корректной диагностики наличия ДД ЛЖ и ее выраженности составила 71–95% с наиболее низкими значениями при диагностике рестриктивного и псевдонормального наполнения ЛЖ [14].

Очевидно, что отсутствие в существующих рекомендациях бинарного алгоритмированного подхода для оценки диастолы со строго определенным результатом (ДА или НЕТ) по каждому анализируемому показателю приводит к различной трактовке одних и тех же данных разными врачами. В связи с этим интерес представляет работа F. Dini и соавт., в которой была предпринята попытка формирования именно бинарного алгоритмированного подхода для выявления повышенного давления наполнения ЛЖ у пациентов с различными значениями ФВ ЛЖ [15]. Предложенные авторами бинарные алгоритмы оценки давления наполнения ЛЖ при проспективном анализе у 92 пациентов показали чувствительность 80% при специфичности в 78%.

По-прежнему ведутся дискуссии о существующих градациях ДД. Некоторые исследователи указывают на необходимость выделения двух фаз рестриктивного характера наполнения ЛЖ,

исходя из обратимых изменений под воздействием терапии [16]. Другие авторы считают необходимым дополнительное разделение I стадии ДД на основании следующих критериев: $E/A \leq 0,75$, время замедления пика $E > 140$ мс и $E/e' < 10$ для начальной фазы и при тех же значениях E/A и времени замедления пика E , но $E/e' \geq 10$ для дополнительной фазы I стадии [11]. Основанием для выделения этой дополнительной фазы I стадии ДД ЛЖ является то, что почти 17% пациентов имеют промежуточные значения между градациями I и II стадий, а именно при значениях $E/A \leq 0,75$ и времени замедления пика $E > 140$ мс отношение E/e' оказывается ≥ 10 и они имеют значимо неблагоприятный прогноз по сравнению с пациентами классической I стадией ДД ЛЖ, у которых отношение $E/e' \leq 8$.

Конечно, необходимо учитывать, что диагностика ДД ЛЖ с помощью ЭхоКГ ограничена при следующих состояниях: измененные условия преднагрузки и гемодинамики, наличие локальных факторов, влияющих на скорость движения ФКМК e' (ИМ, блокада левой ножки пучка Гиса, электрокардиостимуляция), начальные стадии ДД, кальциноз митрального кольца, пороки сердца (митральная недостаточность) [17].

МР существенно затрудняет интерпретацию данных для оценки ДФ ЛЖ, так как приводит к увеличению диастолического давления в левых камерах сердца и легочной артерии, обуславливает хроническую дилатацию ЛП и развитие клинических симптомов СН. Большинство из используемых в повседневной практике показателей ДФ ЛЖ, такие как трансмитральный кровоток и кровотоков в легочных венах, отношение E/e' , систолическое давление в легочной артерии, размер ЛП и другие, определяются МР независимо от первичной миокардиальной дисфункции ЛЖ [7].

В апреле 2016 г. вышли обновленные совместные рекомендации Американского и Европейского обществ ЭхоКГ по оценке ДФ ЛЖ методом ЭхоКГ [18]. В соответствии с обновленными рекомендациями по оценке ДФ ЛЖ от 2016 г. у пациентов с нормальной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ для суждения о наличии ДД ЛЖ потребуется проанализировать 4 признака: 1) наличие среднего отношения $E/e' > 14$; 2) скорость медиальной части ФКМК в импульсноволновом режиме доплеровской визуализации тканей $e' < 7$ см/с или скорость латеральной части $e' < 10$ см/с; 3) максимальная скорость трехстворчатой регургитации $> 2,8$ м/с; 4) индекс объема ЛП > 34 мл/м² [18]. Если выявляются 3 признака и более, имеется ДД ЛЖ. Если выявляется только один признак, то мы вправе полагать, что ДФ ЛЖ в норме. Если же выявляются 2 признака из перечисленных, имеется неопределенный результат, не позволяющий однозначно судить о наличии или отсутствии ДД ЛЖ.

У больных со сниженной ФВЛЖ прежде всего следует оценить трансмитральный кровоток. При $E/A \leq 0,8$ и скорости $E < 50$ см/с можно однозначно считать, что давление в ЛП нормальное и имеется снижение податливости ЛЖ, т.е. I степень ДД. При отношении $E/A \geq 2$ обычно имеется повышенное давление в ЛП и рестриктивный характер наполнения ЛЖ. Во всех остальных случаях следует оценить 3 критерия для дифференцировки псевдонормального трансмитрального кровотока: 1) наличие среднего отношения $E/e' > 14$; 2) максимальная скорость трехстворчатой регургитации $> 2,8$ м/с; 3) индекс объема ЛП > 34 мл/м². Если выявляются 2 или 3 из 3 критериев, то имеется повышенное давление в ЛП и II степень ДД ЛЖ. Если не выявляются 2 или 3 из 3 критериев, то констатируют нормальное давление в ЛП и I степень ДД ЛЖ. Если удастся оценить только 2 из 3 критериев, то о II степени будет свидетельствовать наличие 2

критериев, а о I степени — отсутствие обоих критериев. Если выявляется только 1 из 2 критериев, то невозможно адекватно оценить давление в ЛП и степень ДД ЛЖ. Целесообразность и практическую значимость такого подхода для неинвазивной оценки ДД ЛЖ еще только предстоит установить.

Наряду с описанными выше модификациями существующих алгоритмов бурное развитие передовых ультразвуковых и компьютерных технологий привело к появлению принципиально новых показателей, позволяющих выявлять и оценивать ДД ЛЖ, а также выявлять повышенное давление наполнения ЛЖ, которое регистрируется у больных с выраженной и умеренно выраженной ДД ЛЖ. Наиболее перспективными для неинвазивной оценки ДФ ЛЖ в настоящее время представляются показатели продольной деформации ЛП и показатели, рассчитанные с применением трехмерных технологий.

В качестве альтернативы доплерографической оценки наполнения ЛЖ предложено определять продольную деформацию ЛП, на основе технологии двумерного отслеживания пятен «серой шкалы» ультразвукового изображения миокарда [19].

Двухмерное отслеживание пятен (ДОП) представляет собой новую технологию, основанную на анализе движения ультразвуковой картины миокарда В-модального изображения «серой шкалы». Эта технология использует уникальную ультразвуковую картину, которая создается в результате отражения, преломления и рассеивания ультразвука при его проникновении в ткани. Эта уникальная ультразвуковая картина остается относительно постоянной на протяжении сердечного цикла и, соответственно, узнаваемой при ее постоянном отслеживании. При использовании технологии ДОП происходит отслеживание от кадра к кадру уникальной картины совокупности пятен «серой шкалы», смещение которой происходит вслед за движением миокарда, и изменения расстояний между пятнами отражают деформацию миокарда. Технология ДОП широко используется для оценки деформации ЛЖ сердца, но может быть использована и для оценки деформации миокарда ЛП. Для этого регистрируются в двухмерном ультразвуковом изображении ЛП в позициях на 4 и 2 камеры с частотой смены кадров от 60 до 80 в секунду. Далее в режиме off-line на специализированных рабочих станциях выполняется полуавтоматический анализ деформации на основе ДОП.

Глобальная пиковая предсердная продольная деформация менее 18% позволяет выявлять конечное диастолическое давление в ЛЖ (КДД ЛЖ) выше 12 мм рт.ст. с максимальной диагностической точностью [20]. У пациентов с сохранной ФВ ЛЖ (55% и более) или с незначительным снижением ФВ ЛЖ (45–54%) среднее отношение E/e' показало хорошую корреляцию с КДД ЛЖ. Однако у пациентов с умеренной и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ 44% и меньше) корреляция между средним отношением E/e' и КДД ЛЖ оказалась слабой. При этом глобальная пиковая предсердная продольная деформация показала сильную корреляцию с КДД ЛЖ независимо от значений ФВЛЖ. Наличие обратной зависимости между глобальной пиковой предсердной продольной деформацией и давлением наполнения ЛЖ может быть объяснено тем, что КДД ЛЖ является посленагрузкой для функции ЛП. Повышение КДД ЛЖ приводит к увеличению механического усилия ЛП и, соответственно, его резервуарная функция снижается, приводя к прогрессирующей дилатации ЛП [21].

Снижение деформации ЛП позволяет отличать пациентов с ДД ЛЖ от тех больных, которые страдают хронической СН

с сохранной ФВ [22]. Более того, показано, что у пациентов с появляющимися симптомами СН нередко имеется дисфункция ЛП, которая может быть самым первым объективным признаком клинической манифестации СН с сохранной ФВ [23]. В связи с этим оценка деформации ЛП у пациентов с впервые или вновь появляющейся одышкой может быть очень полезной для корректного диагноза СН и для последующего мониторинга потенциально обратимых изменений под воздействием терапии.

Снижение деформации ЛП было неоднократно продемонстрировано в исследованиях как в начальных стадиях ряда заболеваний, таких как артериальная гипертензия и сахарный диабет [24, 25], так и при целом ряде заболеваний с выраженными патологическими изменениями: у больных с гипертрофической, рестриктивной и дилатационной кардиомиопатиями, с трансплантированными сердцами, при констриктивном перикардите, амилоидозе сердца, аортальном стенозе, у больных ИМ [26–32].

Важно подчеркнуть два обстоятельства. Во-первых, оценка деформации ЛП позволяет оценивать прогноз. Например, у больных ИМ без подъема сегмента ST оценка деформации ЛП является более ценным предиктором сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с традиционными эхокардиографическими показателями [33]. Во-вторых, успешное лечение сопровождается соответствующей динамикой показателей деформации ЛП. Например, у больных с транскатетерной имплантацией аортального клапана наблюдалось существенное увеличение показателей деформации ЛП на протяжении 3-месячного наблюдения, подтверждая обратное ремоделирование [34].

Следует учитывать, что продольная деформация ЛП определяется не только давлением наполнения ЛЖ, но и сократимостью ЛП и условиями преднагрузки, которые сильно зависят от состояния ЛЖ и податливости легочных вен.

Возможность использования трехмерной ЭхоКГ для оценки ДФ на основе измерения объемных индексов наполнения ЛЖ показана неоднократно [35–39]. Несмотря на это существующие критерии оценки ДФ не включают никаких измерений и показателей, которые основывались бы на использовании трехмерных технологий. Это вполне объяснимо как ограниченным

количеством подобных исследований и небольшим количеством обследованных групп пациентов, так и направленностью выполненных исследований лишь на выявление ДД ЛЖ. В то же время трехмерные технологии обуславливают необходимость специального оборудования, а основанные на этих технологиях способы выявления ДД ЛЖ — специального программного обеспечения. Наконец, в большей части выполненных исследований указывается на субоптимальное качество изображения и недостаточное временное разрешение трехмерной ЭхоКГ, что существенно ограничивает возможности оценки ДФ ЛЖ.

Другим перспективным направлением в оценке ДФ ЛЖ могут оказаться трехмерные эхокардиографические технологии оценки объемов ЛЖ при их сочетанном использовании с трехмерными технологиями оценки деформации миокарда ЛЖ [39]. Авторам удалось показать, что сочетанный количественный анализ трехмерных объемов ЛЖ и трехмерных показателей деформации во время наполнения ЛЖ оказался достаточно чувствительным для дифференцировки нормальной ДФ и различной степени ДД ЛЖ. При этом нормализация отношения средней сегментарной деформации в определенные фазы диастолы (25, 50 и 75% диастолического наполнения ЛЖ) к максимальной систолической деформации позволила авторам получить индекс, который отражал остаточный уровень деформации в определенные фазы диастолы, и таким образом нивелировать влияние систолической функции. Разумеется, клиническую ценность такого подхода еще только предстоит установить.

Таким образом, несмотря на существующие ограничения, ЭхоКГ в основном позволяет эффективно выявлять ДД ЛЖ и выраженность ее нарушений у многих пациентов, тем самым решая ряд насущных задач диагностики и оценки прогноза. Вновь предложенные алгоритмы и методы диагностики и оценки выраженности ДД ЛЖ нуждаются в подтверждении их преимуществ перед существующими алгоритмами на основе повседневного использования в клинике. В то же время методы оценки ДФ ЛЖ, основанные на трехмерных технологиях, пока не вышли за пределы исследовательских лабораторий и их ценность прежде всего следует установить в сравнительных исследованиях с инвазивными методами оценки ДФ ЛЖ.

Сведения об авторе:

ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой УД Президента РФ, Москва

Алехин М.Н. – д.м.н., зав. отделением функциональной диагностики

E-mail: amn@mail.ru

Information about the author:

Central Clinical Hospital with Polyclinic President Management RF, Moscow, Russia

Mikhail N. Alekhin – MD, professor.

E-mail: amn@mail.ru

Литература/REFERENCES

1. Belenkov Ju.N., Ageev F.T., Mareev V.Ju. Znakom'tes': diastolicheskaja serdechnaja nedostatochnost'. Serdechnaja nedostatochnost' 2000;1:40–44. Russian (Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. Сердечная недостаточность 2000;1:40–44.)
2. Sakata K., Kashiwa S., Hirata S., Yanagisawa A., Ishikawa K. Prognostic value of Doppler transmitral flow velocity patterns in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1997;79:1165–1169.
3. Somaratne J.B., Whalley G.A., Gamble G.D., Doughty R.N. Restrictive filling pattern is a powerful predictor of heart failure events postacute myocardial infarction and in established heart failure: a literature-based meta-analysis. J Card Fail 2007;13(5):346–352.

4. Hansen A., Haass M., Zugck C. et al. Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(4):1049–1055.
5. Bella J.N., Palmieri V., Roman M.J. et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002;105(16):1928–1933.
6. Gharacholou S.M., Scott C.G., Takahashi P.Y. et al. Left ventricular diastolic function and long-term outcomes in patients with normal exercise echocardiographic findings. *Am J Cardiol* 2013;112(2):200–207.
7. Flachskampf F.A., Biering-Sørensen T., Solomon S.D. et al. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(9):1071–1093.
8. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(2):165–193.
9. van Dalen B.M., Strachinaru M., van der Swaluw J., Geleijnse M.L. A simple, fast and reproducible echocardiographic approach to grade left ventricular diastolic function. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016;32(5):743–752.
10. Gillebert T.C., De Pauw M., Timmermans F. Echo-Doppler assessment of diastole: flow, function and haemodynamics. *Heart* 2013;99(1):55–64.
11. Kuwaki H., Takeuchi M., Chien-Chia Wu V. et al. Redefining diastolic dysfunction grading: combination of $E/A < 0.75$ and deceleration time > 140 ms and $E/e' > 10$. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(8):749–758.
12. Sasaki N., Garcia M., Ko H.H. et al. Applicability of published guidelines for assessment of left ventricular diastolic function in adults to children with restrictive cardiomyopathy: an observational study. *Pediatr Cardiol* 2015;36(2):386–392.
13. Chang S.N., Juang J.J., Tsai C.T. et al. A Novel Integrated Score Index of Echocardiographic Indices for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. *PLoS One* 2015;10(11):e0142175.
14. Unzek S., Popovic Z.B., Marwick T.H. Diastolic Guidelines Concordance Investigators. Effect of recommendations on interobserver consistency of diastolic function evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4(5):460–467.
15. Dini F.L., Ballo P., Badano L. et al. Validation of an echo-Doppler decision model to predict left ventricular filling pressure in patients with heart failure independently of ejection fraction. *Eur J Echocardiogr* 2010;11(8):703–710.
16. Nishimura R.A., Tajik A.J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(1):8–18.
17. Flachskampf F.A., Biering-Sørensen T., Solomon S.D. et al. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(9):1071–1093.
18. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29(4):277–314.
19. Cameli M., Lisi M., Mondillo S. et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovasc Ultrasound* 2010;8:14.
20. Cameli M., Sparla S., Losito M. et al. Correlation of Left Atrial Strain and Doppler Measurements with Invasive Measurement of Left Ventricular End-Diastolic Pressure in Patients Stratified for Different Values of Ejection Fraction. *Echocardiography* 2016;33(3):398–405.
21. Cameli M., Mandoli G.E., Loiacono F. et al. Left atrial strain: a new parameter for assessment of left ventricular filling pressure. *Heart Fail Rev* 2016;21(1):65–76.
22. Kurt M., Wang J., Torre-Amione G., Nagueh S.F. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2(1):10–15.
23. Sanchis L., Gabrielli L., Andrea R. et al. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(1):62–67.
24. Mondillo S., Cameli M., Caputo M.L. et al. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24(8):898–908.
25. Hassanin N., Alkema A. Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography in patients with end-stage renal disease on dialysis therapy. *J Saudi Heart Assoc* 2016;28(2):101–112.
26. Roşca M., Popescu B.A., Beladan C.C. et al. Left atrial dysfunction as a correlate of heart failure symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(10):1090–1098.
27. Liu S., Ma C., Ren W. et al. Regional left atrial function differentiation in patients with constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy: a study using speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31(8):1529–1536.
28. D'Andrea A., Caso P., Romano S. et al. Association between left atrial myocardial function and exercise capacity in patients with either idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle strain study. *Int J Cardiol* 2009;132(3):354–363.
29. Bech-Hanssen O., Pergola V., Al-Admawi M. et al. Atrial function in heart transplant recipients operated with the bicaval technique. *Scand Cardiovasc J* 2016;50(1):42–51.
30. O'Connor K., Magne J., Rosca M. et al. Left atrial function and remodelling in aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(4):299–305.
31. Di Bella G., Minutoli F., Madaffari A. et al. Left atrial function in cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17(2):113–121.
32. Dogan C., Ozdemir N., Hatipoglu S. et al. Relation of left atrial peak systolic strain with left ventricular diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide level in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Ultrasound* 2013;11:24.
33. Shao C., Zhu J., Chen J., Xu W. Independent prognostic value of left atrial function by two-dimensional speckle tracking imaging in patients with non-ST-segment-elevation acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:145.
34. D'Andrea A., Padalino R., Cocchia R. et al. Effects of transcatheter aortic valve implantation on left ventricular and left atrial morphology and function. *Echocardiography* 2015;32(6):928–936.
35. Corsi C., Lang R.M., Veronesi F. et al. Volumetric quantification of global and regional left ventricular function from real-time three-dimensional echocardiographic images. *Circulation* 2005;112(8):1161–1170.
36. Zeidan Z., Buck T., Barkhausen J. et al. Real-time three-dimensional echocardiography for improved evaluation of diastolic function using volume-time curves. *Herz* 2002;27(3):237–245.
37. Fei H., He Y., Hou Y. et al. Preliminary clinical study of real-time three-dimensional echocardiographic volume-time curve in evaluating left ventricular diastolic function. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2007;27(4):475–478.
38. Tashiro H., Aoki T., Sadamatsu K. et al. Evaluation of the left ventricular diastolic function using three-dimensional echocardiography. *Echocardiography* 2008;25(9):968–973.
39. Yodwut C., Lang R.M., Weinert L. et al. Three-dimensional echocardiographic quantitative evaluation of left ventricular diastolic function using analysis of chamber volume and myocardial deformation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29(2):285–293.

Поступила 08.06.16 (Received 08.06.16)

Выбор антикоагулянтной терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.76-85>

Н.А. КОЗИОЛОВА, Е.А. ПОЛЯНСКАЯ, И.И. КОЛЕГОВА

ФГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения РФ, Пермь, Россия

Контактная информация: Козиолова Н.А. E-mail: nakoziolova@mail.ru

В обзоре представлена распространенность фибрилляции предсердий (ФП) у больных хронической болезнью почек (ХБП) в зависимости от тяжести заболевания. Показано, что у пациентов с неклапанной ФП и ХБП значительно повышен риск развития как кровотечений, так и тромбоэмболических осложнений, а также смерти от всех причин. Оценка результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ), мета-анализов РКИ продемонстрировала преимущества новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), таких как дабигатран, ривароксабан, апиксабан, по сравнению с варфарином в плане снижения риска кровотечений у больных ФП и ХБП в додиализной стадии. По данным экспериментальных и клинических исследований, варфарин может способствовать кальцификации почечных сосудов. При ухудшении фильтрационной функции почек на фоне лечения антикоагулянтами у больных ФП по результатам исследования ROCKET AF найдено, что ривароксабан более предпочтителен, чем варфарин, в плане снижения риска развития инсульта и системных эмболий без увеличения риска развития всех кровотечений. Отсутствие данных РКИ затрудняет выбор антикоагулянтной терапии у больных ХБП, находящихся на гемодиализе, хотя все НОАК одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для применения их у больных данной категории. Согласно инструкции, препараты ривароксабан и апиксабан допускаются к использованию у больных с терминальной стадией ХБП при клиренсе креатинина не менее 15 мл/мин.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек.

The Choice of Anticoagulant Therapy in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.76-85>

N.A. KOZIOLOVA, E.A. POLYANSKAYA, I.I. KOLEGOVA

Perm State Medical University Named After Academician E.A. Wagner Health Ministry of Russian Federation, Perm, Russia

Contact information: Koziołova N.A. E-mail: nakoziolova@mail.ru

The review shows the prevalence of atrial fibrillation (AF) in patients with chronic kidney disease (CKD), depending on the severity of the disease. Patients with non-valvular AF and CKD have a significantly increased risk of both bleeding and thromboembolic complications, and death from all causes. Evaluation of the results of randomized clinical trials (RCTs), meta-analyses of RCTs demonstrated the advantages of the new oral anticoagulants (NOAC), such as dabigatran, rivaroxaban, apixaban, compared with warfarin in reducing the risk of bleeding in patients with AF and CKD in predialysis stage. According to experimental and clinical studies, warfarin can promote renal vascular calcification. With the deterioration of filtration renal function during treatment with anticoagulants in patients with AF on the results of ROCKET AF study found that rivaroxaban is more preferable than warfarin in reducing the risk of stroke and systemic embolism without increasing the risk of bleeding. The absence of RCT data complicates the choice of anticoagulant therapy in patients with CKD on hemodialysis, although the NOAC approved by the Office of Quality Control Food and Drug US drugs (FDA) for the use of patients in this category. According to the instruction drugs rivaroxaban and apixaban are allowed to use in patients with end-stage CKD with creatinine clearance not less than 15 ml/min.

Key words: anticoagulation, atrial fibrillation, chronic kidney disease.

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) у больных хронической болезнью почек (ХБП). В новых Рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению ФП по данным эпидемиологических исследований представлено, что ХБП уже на I и II стадиях ассоциируется с увеличением риска развития ФП более чем в 2,5 раза (относительный риск — ОР 2,67 при 95% доверительном интервале — ДИ от 2,04 до 3,48), у лиц с III стадией ХБП риск формирования ФП увеличивается на 68% (ОР 1,68 при 95% ДИ от 1,26 до 2,24), а при IV и V стадиях — более, чем в 3,5 раза (ОР 3,52 при 95% ДИ от 1,73 до 7,15) [1].

В многоцентровом ретроспективном когортном исследовании, в котором оценивался уровень креатинина у больных ФП по данным медицинских карт с 1997 по 2005 г. в Лейденской клинике и рас-

считывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), было найдено, что частота развития ХБП у пациентов с ФП составила 34,2%, из них с III стадией 30,9% [2].

По данным Шведского реестра, в котором у 2603 больных с ФП, получающих варфарин, СКФ рассчитывалась по двум формулам (Лунд—Мальме и MDRD), число пациентов с ФП с СКФ <30, <45 и <60 мл/мин/1,73 м² составило 4,3%, 16,3% и 40,4% соответственно [3].

Имеются данные о том, что среди лиц старше 65 лет ФП регистрируется у 6% больных без ХБП [4, 5], у 18—21% больных ХБП без заместительной терапии и у 27% пациентов с ХБП, находящихся на диализе [4, 6].

В последних Рекомендациях Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов по ФП не отмечено различий по частоте развития ХБП у больных с ФП в зависимости от возраста [7]. Так, по данным эпидемиологических исследований, в группе больных с ФП ($n=2\,426\,865$) в возрасте 65 лет и старше

частота развития ХБП составила 32,3%, в возрасте моложе 65 лет ($n=105$ 878) — 40,3%.

Результаты эпидемиологического проспективного исследования CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), в которое были включены 3267 больных ХБП в додиализной стадии (средняя СКФ $43,6 \pm 13$ мл/мин/1,73 м²), частота развития ФП, подтвержденной на электрокардиограмме, составила 18%, у лиц старше 70 лет — 25% [8]. Снижение СКФ <45 мл/мин/1,73 м² ассоциировалось с увеличением риска развития ФП на 35% (ОР 1,35 при 95% ДИ от 1,13 до 1,62; $p=0,001$).

В этом же эпидемиологическом исследовании показано, что возникновение ФП является предиктором не только развития, но и прогрессирования ХБП с достижением ее терминальной стадии [9]. В исследование был включен 3091 больной ХБП. В течение 5,9 года наблюдения у 5,6% была зарегистрирована ФП. Современный статистический анализ данных показал, что возникновение ФП было связано со значительно более высокими темпами развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ОР 3,2 при 95% ДИ от 1,9 до 5,2) независимо от возраста, пола, расы, наличия сахарного диабета и исходной стадии ХБП.

В то же время, по данным мета-анализа W. Shang и соавт., в который было включено 7 проспективных когортных исследований (400 189 больных), выявлено, что наличие ХБП ассоциировалось с увеличением риска развития новых случаев ФП (ОР 1,47 при 95% ДИ от 1,21 до 1,78) [10].

ХБП у больных с ФП. Парадоксально, но ХБП ассоциируется с увеличением риска развития как тромбозмембранных осложнений (ТЭО), так и кровотечений [6, 11]. Хорошо известно, что в общей популяции риск развития ишемического инсульта (ИИ) или геморрагического инсульта у больных ХБП при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² увеличивается почти на 50% в сравнении с больными без повреждения почек [12, 13], и от 3 до 4 раз у лиц, находящихся на диализной терапии [13, 14]. Есть данные о том, что независимо от пола и возраста риск развития ИИ увеличивается в 3,7 раза у больных с ФП, находящихся в додиализной стадии, и в 5,8 раза у пациентов, получающих диализную терапию [15]. Данные ряда регистров демонстрируют, что частота развития всех инсультов у больных с ХБП и ФП составляет 5,6% в год [5, 16]. Доказано, что увеличение риска развития ИИ при ФП находится в обратной зависимости от темпов снижения СКФ [14].

По данным мета-анализа R. Providencia и соавт., в который было отобрано 19 исследований, выявлено, что у больных с ФП и ХБП риск развития ТЭО увеличивался на 46% (ОР 1,46 при 95% ДИ от 1,20 до 1,76; $p=0,0001$), особенно в случаях, когда регистрировалась терминальная стадия ХБП (ОР 1,83 при 95% ДИ от 1,56 до 2,14; $p<0,00001$) [17].

Сочетание ФП и ХБП приводит также к увеличению риска развития таких тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, как инфаркт миокарда. Так, по данным Датского регистра, у больных с ФП при наличии ХБП в додиализной стадии ($n=3687$) риск развития инфаркта миокарда увеличивался в 2 раза (ОР 2,00 при 95% ДИ от 1,86 до 2,16), а на фоне ХБП, при которой требуется заместительная терапия, в 3 раза (ОР 3,00 при 95% ДИ от 2,58 до 3,50) [5].

В эпидемиологическом исследовании N. Bansal и соавт. среди 81 088 больных ХБП за $4,8 \pm 2,7$ года наблюдения частота развития ФП составила 7,7%, что ассоциировалось с увеличением общей смертности у этих больных на 66% (ОР 1,66 при 95% ДИ от 1,57 до 1,77) [18].

Анализ в подгруппах исследования ROCKET AF показал, что при снижении клиренса креатинина (формула Кокрофта—Голта) на 10 мл/мин у больных ХБП риск развития ТЭО увеличивался на 12% (ОР 1,12 при 95% ДИ от 1,07 до 1,16), а при снижении СКФ (MDRD) на 5 мл/мин/1,73 м² у больных с исходной СКФ <58 мл/мин/1,73 м² риск развития инсульта, системных эмболий и смертельных исходов возрастал на 9% (ОР 1,09 при 95% ДИ от 1,03 до 1,16) [19].

ХБП, являясь предиктором сосудистых осложнений у больных с ФП, также приводит после ТЭО к дальнейшему прогрессированию повреждения почечных клубочков и снижению преимуществ антикоагулянтов в плане профилактики инсульта и смертельных исходов [12]. Наряду с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска (ФР) развития ТЭО у больных с ФП и ХБП значительную роль играют хроническое воспаление, окислительный стресс, активация симпатической части вегетативной нервной системы, тромбогенные факторы, гипергомоцистеинемия и связанные с уремией токсины, метаболические нарушения, анемия, свойственные для ХБП, в том числе терминальной ее стадии, которые являются триггерами повреждения сосудов и дисфункции эндотелия [13].

ХБП является одним из важнейших ФР кровотечений у больных ФП и внесена в шкалу оценки риска HAS-BLED [20]. Однако в клинической практике нередко завышается значение заболелания почек для оценки риска кровотечений у больных с ФП, и врачи добавляют баллы по шкале HAS-BLED, даже если у больного нет снижения фильтрационной функции почек, но, например, в анамнезе имеется хронический пиелонефрит. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, Всероссийского научного общества аритмологов, Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов, больному добавляется один балл по шкале HAS-BLED, если пациент находится на гемодиализе или после трансплантации почки, либо уровень креатинина в сыворотке крови равен или превышает 200 мкмоль/л [21].

Значение ХБП для риска кровотечений у больных с ФП представлено в Датском регистре [5]. Так, при наличии ХБП в додиализной стадии у больных с ФП риск кровотечений увеличивался более чем в 2 раза (ОР 2,24 при 95% ДИ от 2,10 до 2,38), а у больных, находящихся на диализной терапии, почти в 3 раза (ОР 2,70 при 95% ДИ от 2,38 до 3,07). Есть сведения, что риск интракраниальных кровотечений и желудочно-кишечных кровотечений выше на 20% у больных ХБП III стадии и более [22—24]. Предполагаемыми механизмами, влияющими на увеличение риска кровотечений при ХБП у больных с ФП, являются не только дисфункция эндотелия в сочетании с анемией, использованием гепарина или антитромбоцитарных средств, но и связанная с уремией дисфункция тромбоцитов, ишемическая болезнь кишечника, которая приводит к изменению кишечной микрофлоры и дефициту витамина К, что может способствовать повышенной кровоточивости.

Одной из серьезных проблем в выборе терапии у больных с ФП и ХБП, в том числе антикоагулянтной терапии (АКТ), является изменение элиминации лекарственных препаратов, находящейся в зависимости от СКФ и путей выведения препарата.

Для клиницистов выбор АКТ у больных с ФП и ХБП является сложной задачей не только потому, что наличие почечной дисфункции увеличивает риск развития ТЭО и кровотечений, а также изменяется элиминация препаратов, но и вследствие того, что рандомизированные клинические исследования (РКИ), которые были бы спланированы для оценки эффективности и безопасности антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов для больных данной категории, не проводились. Более того, почти из всех исследований

были исключены больные с терминальной стадией ХБП и находящиеся на диализной терапии [25]. Соответственно, показания или противопоказания к назначению АКТ при ХБП и ФП складываются из выводов подгрупповых анализов РКИ, нерандомизированных исследований, регистров, данных клинической практики.

Значение АКТ у больных ФП и ХБП. В нескольких исследованиях оценена связь между степенью нарушений фильтрационной функции почек и риском кровотечений у больных с ФП и ХБП, получающих АКТ. Так в Датском регистре было выявлено, что применение антикоагулянтной терапии у больных ФП и ХБП было связано, с одной стороны, с уменьшением риска инсульта, с другой стороны, с увеличением риска кровотечений по сравнению с больными без почечной дисфункции (ОР 1,33; 95% ДИ 1,16–1,53) [5]. В другом наблюдательном исследовании была проведена оценка риска развития инсульта и кровотечений у пожилых больных старше 65 лет, госпитализированных с ФП [26]. При этом использование варфарина ассоциировалось с увеличением риска кровотечений на 44% (ОР 1,44 при 95% ДИ от 1,13 до 1,85) без снижения риска развития инсульта у больных, находящихся на диализе. У больных, находящихся в додиализной стадии ХБП, риск кровотечений при приеме варфарина был выше, чем у лиц, не принимающих варфарин (ОР 1,19 при 95% ДИ от 1,16 до 1,22) [26].

На основании оценки государственных баз данных Канады получены данные, что терапия варфарином у пожилых людей с ФП и ХБП в додиализной стадии приводила к увеличению риска больших кровотечений на 11,6% в течение 2,1 года наблюдения [4]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что повышенный риск крупных кровотечений (внутричерепных кровоизлияний или желудочно-кишечных кровотечений), связанный с АКТ, значительно повышен при ФП, как у лиц, находящихся на диализе, так и при отсутствии потребности в заместительной терапии [16, 27]. Ряд авторов указывают, что наибольшая частота кровотечений, особенно желудочно-кишечных, на фоне АКТ регистрируется в течение первых 30 дней лечения [4]. Авторы выявили наличие обратной зависимости между уровнем функции почек и риском кровотечений.

Преимущества АКТ представлены в Датском регистре [5]. У больных с ФП и ХБП в додиализной стадии отмечена тенденция к снижению риска развития инсульта и системных эмболий на 16% (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,69 до 1,01) на фоне АКТ; у пациентов, находящихся на диализе, было продемонстрировано достоверное снижение частоты развития этих осложнений на 56% (ОР 0,44 при 95% ДИ от 0,26 до 0,74). По данным мета-анализа R. Providencia и соавт., в который было отобрано 19 исследований, выявлено, что варфарин у больных с ФП и ХБП в додиализной стадии снижает частоту развития ТЭО на 61% (ОР 0,39 при 95% ДИ от 0,18 до 0,86; $p < 0,00001$), а витамин К-независимые пероральные антикоагулян-

ты в этом отношении были более эффективны чем варфарин на 20% (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,66 до 0,96; $p = 0,02$) и более эффективны чем ацетилсалициловая кислота, на 68% (ОР 0,32 при 95% ДИ от 0,19 до 0,55; $p < 0,0001$) [17].

В другом исследовании продемонстрировано, что применение АКТ у больных с неклапанной ФП и ХБП в стационаре и затем амбулаторно приводило к снижению не только риска развития ТЭО, но и общей и сердечно-сосудистой смертности [16]. Под наблюдением находились 11 128 больных с ХБП в додиализной стадии и 1728 больных ХБП, получающих заместительную терапию. Применение АКТ показало снижение риска смерти от всех причин на 15% (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,72 до 0,99) у больных ХБП, находящихся на диализе, при наличии риска развития ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 2 . У больных ХБП в додиализной стадии использование антикоагулянтов привело к снижению риска не только смерти от всех причин (ОР 0,64 при 95% ДИ от 0,60 до 0,69), но и фатального инсульта или смертельных кровотечений (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,57 до 0,88), сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,74 до 0,88) при условии, что оценка по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 2 баллов.

По мнению ряда авторов, преимущества АКТ у больных с ФП и ХБП проявляются только в додиализной стадии [26, 27]. По данным M. Shah и соавт., низкий риск развития ишемических осложнений на фоне АКТ отмечен только у больных ХБП в додиализной стадии (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,85 до 0,9); у пациентов, находящихся на диализе, была даже выявлена тенденция его увеличения (ОР 1,14 при 95% ДИ от 0,78 до 1,67) [26]. Эти результаты не согласуются с данными работы W.C. Winkelmaye и соавт., в которую были включены 12 284 больных, находящихся на диализе, с вновь выявленной ФП [27]. Применение АКТ у данной группы больных ассоциировалось со снижением риска развития ИИ на 32% (ОР 0,68 при 95% ДИ от 0,47 до 0,99), общей смертности на 16% (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,73 до 0,97).

В недавно выполненном исследовании D. Brancaccio и соавт. также показаны значительные преимущества АКТ у больных с ФП, находящихся на диализе, в плане снижения общей смертности и увеличения выживаемости пациентов [28].

В обзоре S. Gill и соавт. суммированы данные о частоте развития ТЭО и кровотечений у больных с ФП в зависимости от тяжести ХБП, а также эффективности и безопасности АКТ у пациентов данной категории (см. таблицу) [29].

Оценка эффективности и безопасности варфарина у больных с ФП и ХБП. Данные о применении антагонистов витамина К (АВК) у больных с ФП и ХБП крайне ограничены. Имеются несколько систематических обзоров только обсервационных исследований.

K. Dahal и соавт. выполнили систематический обзор 11 обсервационных когортных исследований, в который были включены

Таблица. Влияние АКТ на частоту ТЭО и кровотечений у больных с ФП в зависимости от тяжести ХБП

Когорта	Тип событий	События на 1000 человеко-лет (без антикоагулянтов)	ОР (95% ДИ) на антикоагулянтах	Уровень доказательности
Общая популяция	ТЭО	36	0,36 (от 0,26 до 0,51)	Высокий
ХБП в додиализной стадии	ТЭО	64	0,7 (от 0,54 до 0,89)	Низкий
ХБП, диализная терапия	ТЭО	56	1,12 (от 0,69 до 1,82)	Низкий
Общая популяция	Кровотечения	35	1,28 (от 1,23 до 1,33)	Низкий
ХБП в додиализной стадии	Кровотечения	88	1,15 (от 0,88 до 1,49)	Низкий
ХБП, диализная терапия	Кровотечения	89	1,3 (от 1,08 до 1,56)	Низкий

Примечание. АКТ — антикоагулянтная терапия; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал, ТЭО — тромбоз эмболические осложнения; ХБП — хроническая болезнь почек; ФП — фибрилляция предсердий.

11 600 больных, принимающих варфарин [30]. Показано, что использование варфарина привело к снижению риска развития ИИ (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,54 до 0,89) и общей смертности (ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,59 до 0,72) только у больных с ФП и ХБП в додиализной стадии. У пациентов, находящихся на диализе, риск развития ИИ даже незначительно возрастал (ОР 1,12 при 95% ДИ от 0,69 до 1,82), риск общей смертности не снижался (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,81 до 1,13), при этом риск больших кровотечений достоверно увеличивался на 30% (ОР 1,30 при 95% ДИ от 1,08 до 1,56). У обследуемых с ХБП, не требующей заместительной терапии, риск кровотечений возрастал недостоверно (ОР 1,15 при 95% ДИ от 0,88 до 1,49).

В другом обзоре наблюдательных исследований также показано, что частота больших кровотечений при использовании варфарина у больных с ФП и ХБП в додиализной стадии достоверно не увеличивалась (ОР 1,05 при 95% ДИ от 0,74 до 1,36) [31]. Полный обзор особенностей фармакокинетики варфарина и клинических данных его использования у больных с ФП и ХБП представлен в обзоре К.Е. Chan и соавт. [24].

В последние годы выдвинута новая гипотеза о негативном влиянии варфарина на течение ХБП и прогноз в целом у больных с ФП за счет кальцификации артерий, в том числе почечных [32–35].

По данным экспериментальных и клинических исследований, дефицит витамина К является предиктором развития и прогрессирования кальцификации сосудов, а сам витамин К, синтезируемый в костной ткани и гладких мышечных клетках сосудов при посредничестве карбоксилирования матричного Gla-белка, функционирует как ингибитор кальцификации [36–38]. С одной стороны, как на ранних стадиях ХБП, так и у больных, находящихся на гемо- и перитонеальном диализе, наблюдается субклинический дефицит витамина К [39, 40]; с другой стороны, применение варфарина как АВК, который ограничивает карбоксилирование витамин К-зависимых белков, может способствовать развитию или дальнейшему углублению дефицита витамина К, и, соответственно, приводить к кальцификации сосудов, в том числе в бассейне почечных артерий [41]. Есть мнение, что применение варфарина является механизмом возникновения или усугубления

уремической артериопатии [42]. Кальцификация артерий, в свою очередь, является доказанным ФР развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно у больных, находящихся на диализной терапии [43, 44].

В исследовании Е. Tantisattamo и соавт. наглядно продемонстрирован процесс кальцификации сосудов на фоне приема варфарина на примере отложения кальция в артериях молочных желез у женщин (рис. 1, А) [33].

Тест на артериальную кальцификацию молочной железы был положительным, если определялись тонкие линейные затемнения вдоль края сосудов по данным маммографии, определяемые с обеих сторон в одном и более сосудов (см. рис. 1, А). Эту кальцификацию артерий легко отличить от других форм кальцификации (рис. 1, В и 1, С).

В работе было найдено, что после начала терапии варфарином распространенность артериальной кальцификации была на 50% больше, чем в контрольной группе больных женщин, не принимающих антикоагулянты (39% по сравнению с 25,9%; $p < 0,0001$). Более того, авторы показали зависимость выраженности артериальной кальцификации от длительности терапии варфарином (рис. 2).

Есть данные, что в отличие от варфарина новые пероральные антикоагулянты (НОАК) способны тормозить прогрессирование роста атеросклеротических бляшек и даже стабилизировать их [45, 46]. В частности, в экспериментальном исследовании Т. Нага и соавт. не только продемонстрировано, что ривароксабан тормозит прогрессирование роста атеросклеротических бляшек и их дестабилизацию у ApoE(–/–) мышей, но и представлены механизмы антиатеросклеротического эффекта: подавление провоспалительных цитокинов и активации макрофагов помимо антикоагулянтного эффекта [46].

Многие авторы придерживаются мнения, что противоречивые данные об эффективности и безопасности варфарина у больных с ФП и ХБП связаны с проблемами удержания международного нормализованного отношения (МНО) в целевом диапазоне от 2 до 3 [47–49].

Так, в ретроспективном когортном исследовании у 123 188 больных с вновь выявленной ФП наличие ХБП было фактором снижения

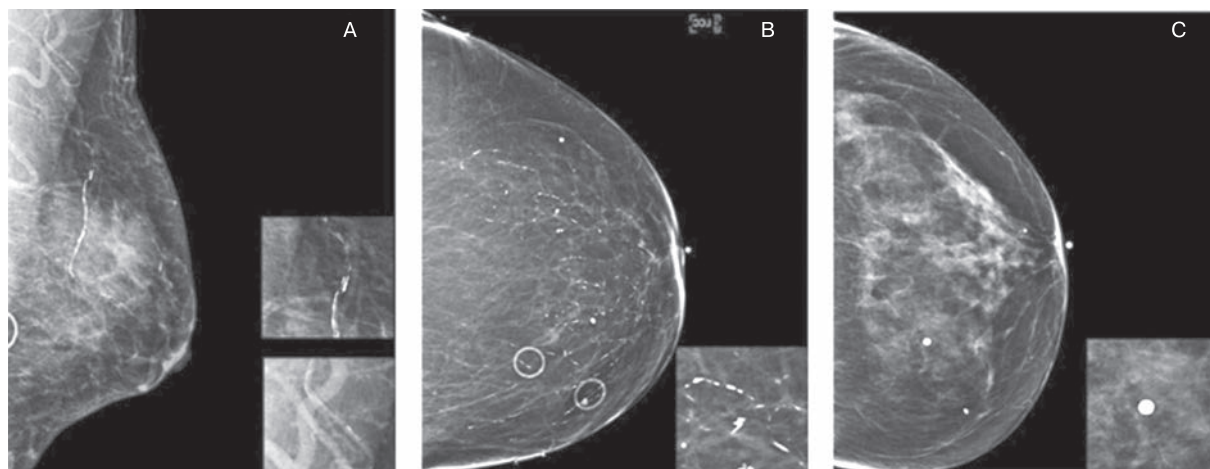


Рис. 1. Процесс кальцификации сосудов на фоне приема варфарина на примере отложения кальция в артериях молочных желез у женщин.

А — линейные участки затемнений с двойным контуром; В — линейные участки затемнений, представляющие кальцификацию протоковой жидкости; С — нелинейные затемнения экстраваскулярной локализации.

частоты применения варфарина для профилактики инсульта: чем выше стадия ХБП, тем ниже была частота приема варфарина (57,2—46,4%) [47]. Причем по мере нарастания тяжести ХБП значительно уменьшалось время удержания МНО в целевом диапазоне, несмотря на высокую приверженность больных к мониторингу МНО. В группе больных, находящихся на диализе, лишь у 21% удавалось сохранять время удержания МНО в целевом $\geq 60\%$. Полученные данные согласуются с результатами регистра ORBIT AF, в котором определено, что у больных с ФП и ХБП V стадии время нахождения МНО в целевом диапазоне составило лишь 47% [50].

В исследовании S.A. Sakaap и соавт. была проведена оценка потребности изменения дозы варфарина у 210 госпитализированных больных ХБП от III до V стадии в сравнении с группой из 90 пациентов с нормальной функцией почек [49]. Показано, что по мере снижения СКФ доза варфарина снижалась ($p=0,001$). Кроме того, время удержания МНО в целевом диапазоне у больных с терминальной стадией ХБП было значительно меньше, чем у пациентов без дисфункции почек ($p=0,02$). Авторы делают вывод, что при ХБП, особенно при терминальной стадии, доза варфарина должна быть на 20% ниже, чем у больных с нормальной СКФ, чтобы добиться достижения и удержания стабильного МНО в целевом диапазоне.

На основании имеющихся данных о трудностях удержания МНО в целевом диапазоне при приеме варфарина у больных с ФП с почечной дисфункцией, ХБП как сопутствующее заболевание была внесена в шкалу SAME-TT2R2 (Sex, Age, Medical history, Treatment, Tobacco use), позволяющую до начала терапии АВК предположить низкую вероятность достижения стабильного МНО [51].

Оценка эффективности и безопасности НОАК у больных с ФП и ХБП. Оценка эффективности и безопасности НОАК у больных с неклапанной ФП проведена в 4 больших многоцентровых РКИ: прямого ингибитора тромбина — дабигатрана в исследовании RE-LY, селективных ингибиторов Ха фактора свертывания: ривароксабана в исследовании ROCKET AF, апиксабана в исследовании ARISTOTLE, эдоксабана в исследовании ENGAGE TIMI 48 [52—55]. Последний пока не зарегистрирован в Российской Федерации.

Согласно новым Европейским рекомендациям по ФП, НОАК являются более предпочтительными, чем АВК, у больных с неклапанной ФП и высоким риском развития инсульта (класс I, уровень A) [1].

Однако данные о влиянии НОАК на риск развития ТЭО и частоту кровотечений у больных с неклапанной ФП и ХБП ограничены

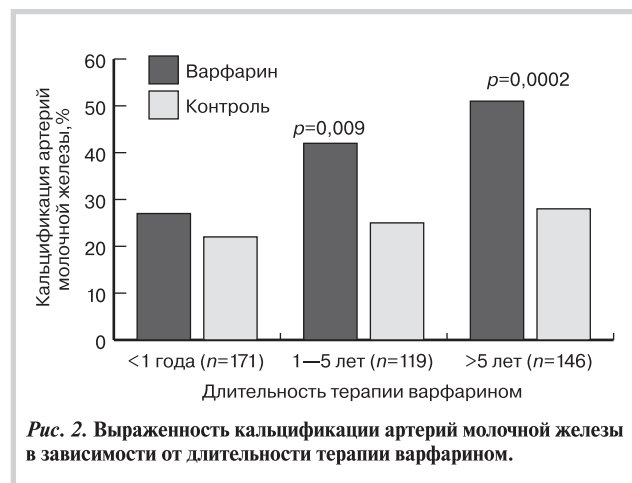
лишь результатами анализов в подгруппах РКИ, мета-анализов и наблюдательных исследований. Более того, в РКИ не включались пациенты с ФП с клиренсом креатинина менее 25 мл/мин.

Однако только в исследование ROCKET AF, в котором проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина, было включено наибольшее число больных с ХБП и клиренсом креатинина < 50 мл/мин — 20,9% с наибольшим риском развития инсульта по шкале CHADS2 (3,68 балла) [56]; у 91% больных с нарушением фильтрационной функции почек риск развития инсульта по шкале CHADS2 был более 2 баллов. На основании данных о фармакокинетике и фармакодинамике ривароксабана именно у больных с клиренсом креатинина < 50 мл/мин была изучена доза 15 мг/сут при однократном приеме. Анализ в подгруппах исследования ROCKET AF показал, что ривароксабан в дозе 15 мг/сут у больных с ФП с клиренсом креатинина 30—49 мл/мин не менее эффективен чем варфарин в профилактике инсульта и системных эмболий. При использовании ривароксабана у больных с ХБП частота больших и клинически значимых небольших кровотечений, а также внутричерепных кровоизлияний была сопоставима с частотой аналогичных кровотечений при приеме варфарина. При этом частота смертельных кровотечений при применении ривароксабана была ниже на 61% (ОР 0,39 при 95% ДИ от 0,15 до 0,99), кровотечений в жизненно важные органы — на 45% (ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,30 до 1,00) в сравнении с приемом варфарина.

В исследовании ARISTOTLE в группе апиксабана лишь у 15% регистрировался клиренс креатинина < 50 мл/мин, еще у 1,5% клиренс креатинина был 25—30 мл/мин, при этом риск развития инсульта по шкале CHADS2 у больных с ХБП был выше 2 баллов у 45% пациентов [57]. По результатам исследования ARISTOTLE, у больных с дисфункцией почек невозможно оценить, какая доза — 5 мг или 2,5 мг 2 раза в день является эффективной и безопасной для больных с ФП и ХБП [54, 57]. Это связано с тем, что, согласно дизайну исследования, доза 2,5 мг 2 раза в сутки назначалась не просто больным с уровнем креатинина в сыворотке более 133 мкмоль/л, а пациентам с двумя и более следующими критериями включения: возраст 80 лет и старше, масса тела не более 60 кг, уровень креатинина в сыворотке более 133 мкмоль/л. Всего в исследовании лишь 4,7% больных в группе апиксабана принимали дозу 2,5 мг 2 раза в сутки.

В исследовании RE-LY, в котором оценивали эффективность и безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином у больных с ФП, были включены 19,8% больных с ФП с клиренсом креатинина < 50 мл/мин, у 45% больных с клиренсом креатинина < 50 мл/мин в группе дабигатрана риск развития инсульта по шкале CHADS2 был больше 2 баллов [52, 58]. Кроме того, согласно протоколу исследования, доза дабигатрана 110 мг или 150 мг 2 раза в сутки не зависела от клиренса креатинина, хотя было известно, что элиминация препарата почками составляет 80% [52]. Возможно, поэтому при использовании дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки у больных с ФП и клиренсом креатинина < 50 мл/мин риск больших кровотечений недостоверно увеличивался на 22% (ОР 1,22 при 95% ДИ от 0,95 до 1,58), риск кровотечений в жизненно важные органы — на 27% (ОР 1,27 при 95% ДИ от 0,89 до 1,83), и не было выявлено у больных этой категории клинического преимущества дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки перед варфарином (ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,88 до 1,24) [58].

В одном из систематических обзоров Z. Harel и соавт., в который было включено 4 РКИ ($n=9693$), оценивались эффективность и безопасность ривароксабана, дабигатрана, апиксабана в сравнении с варфарином у больных с неклапанной ФП и клиренсом креатинина



30—50 мл/мин [59]. Анализ не показал различий по частоте развития инсультов, системных эмболий или смертельных исходов при приеме НОАК (ОР 0,64 при 95% ДИ от 0,39 до 1,04) по сравнению с применением варфарина. Риск больших кровотечений или комбинированной конечной точки (большие и клинически значимые небольшие кровотечения) также достоверно не различался у лиц, принимающих НОАК или варфарин, при клиренсе креатинина 30—50 мл/мин.

В другом мета-анализе, в который было включено 9 РКИ ($n=40\,693$), применение НОАК, включая эдоксабан и ксимелагатран, (последний не используется в настоящее время из-за риска гепатотоксичности), показано снижение частоты развития инсультов и системных эмболий на 22% (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,67 до 0,92) при отсутствии значительной гетерогенности данных [60]. НОАК продемонстрировали также достоверное снижение риска больших кровотечений на 25% (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,58 до 0,95).

В третьем мета-анализе, в который было включено 10 РКИ, оценены эффективность и безопасность НОАК (ривароксабан, апиксабан, дабигатран) в сравнении с варфарином, низкомолекулярными гепаринами и ацетилсалициловой кислотой у больных с ФП и дисфункцией почек [61]. Лечение НОАК у лиц с клиренсом креатинина в диапазоне 50—79 мл/мин ассоциировалось со снижением частоты развития инсульта или системных эмболий на 19% (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,72 до 0,9), небольших кровотечений на 30% (ОР 0,7 при 95% ДИ от 0,54 до 0,92). У больных с ФП с клиренсом креатинина в диапазоне 30—49 мл/мин лечение НОАК обеспечило снижение риска развития инсульта и системных эмболий на 28% (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,57 до 0,92) без увеличения риска больших кровотечений (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,59 до 1,14).

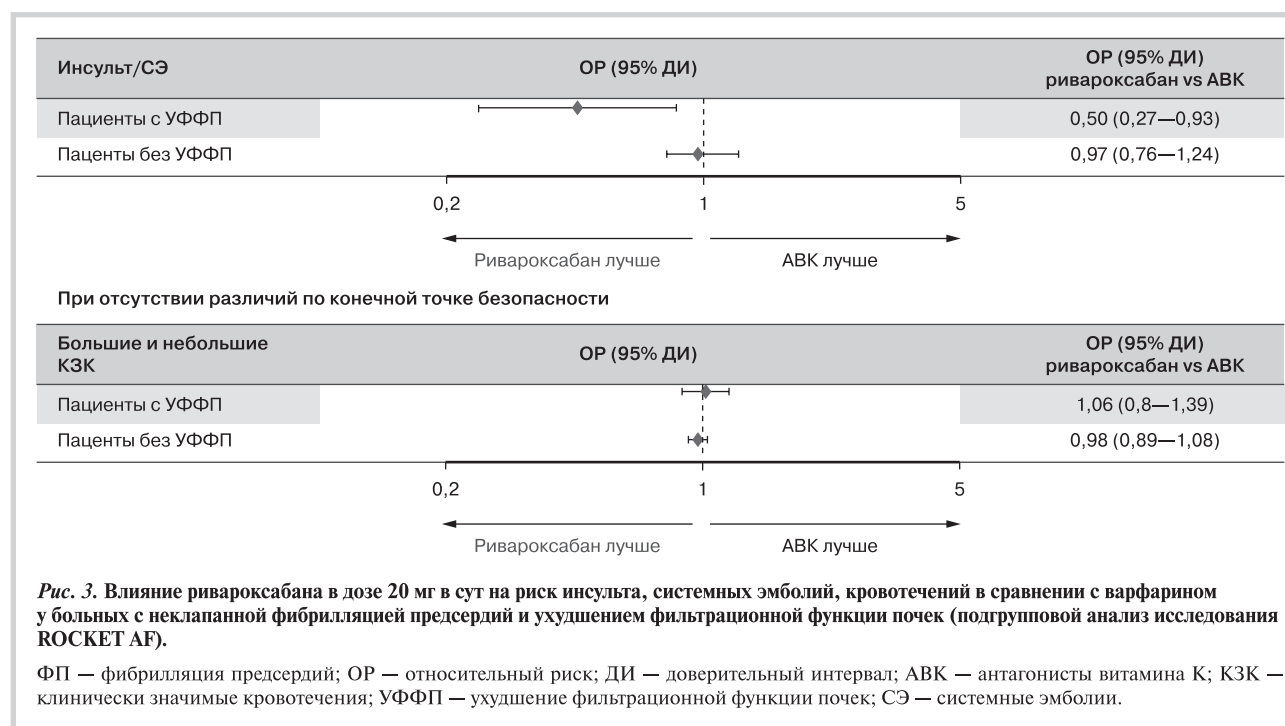
Таким образом, выполненные мета-анализы свидетельствуют, что НОАК могут быть альтернативной АВК у больных с неклапанной ФП и ХБП в додиализной стадии при клиренсе креатинина 30—50 мл/мин.

Данные о влиянии НОАК на прогрессирование ХБП крайне ограничены. Представляет большой клинический интерес послед-

ний анализ в подгруппах РКИ ROCKET AF, в котором изучалось влияние ривароксабана и варфарина на клиренс креатинина у больных с ФП и ухудшением фильтрационной функции почек [62]. В анализ были включены 12 612 больных с ФП. Ухудшением фильтрационной функции почек считали снижение клиренса креатинина более 20% при его измерении в любое время исследования по сравнению с исходным уровнем. Всего было выявлено 3320 больных с ФП и ухудшением фильтрационной функции почек, которые отличались от группы больных со стабильным уровнем клиренса креатинина более высокой частотой сосудистых смертельных исходов (2,21 против 1,41 исхода на 100 человеко-лет; $p=0,026$). На фоне приема ривароксабана у больных с ФП и ухудшением фильтрационной функцией почек зарегистрировано более медленное снижение клиренса креатинина, чем при использовании варфарина: 3,5 мл/мин против 4,3 мл/мин с момента скрининга ($p<0,001$). Снижение риска развития инсульта и системных эмболий было достоверно больше на 50% (ОР 0,50 при 95% ДИ от 0,27 до 0,93) на фоне применения ривароксабана, чем варфарина, в отсутствие увеличения риска больших и небольших клинически значимых кровотечений (ОР 1,06 при 95% ДИ от 0,8 до 1,39). У больных, у которых в процессе исследования клиренс креатинина снизился до 30—49 мл/мин, но они продолжали принимать ривароксабан в дозе 20 мг/сут, риск развития инсульта и системных эмболий по сравнению с приемом варфарина снизился на 73% (ОР 0,27 при 95% ДИ от 0,09 до 0,83) без увеличения риска больших и небольших клинически значимых кровотечений (ОР 1,01 при 95% ДИ от 0,74 до 1,38) (рис. 3). Следовательно, для больных с ФП и ухудшением фильтрационной функции почек терапия ривароксабаном является более предпочтительной стратегией, чем варфарин, в снижении риска развития ТЭО без увеличения риска геморрагических осложнений.

Одним из самых дискуссионных вопросов в выборе АКТ у больных с ФП является использование ее у лиц, находящихся на диализной терапии.

Известно, что ФП регистрируется у 1 из 8 больных с терминальной стадией ХБП, находящихся на диализе, и частота ее составляет 2,7



на 100 человеко-лет [22]. ФП ассоциируется с увеличением риска смерти у больных, получающих заместительную терапию [22]. Не представлено РКИ по оценке пероральных антикоагулянтов у больных, находящихся на диализной терапии [63], и у пациентов с тяжелой ХБП при клиренсе креатинина 25–30 мл/мин [56–58].

Ряд анализов наблюдательных исследований применения варфарина у больных с ФП, находящихся на диализной терапии, показал нейтральный эффект препарата в отношении риска развития инсульта и системных эмболий или увеличение этого риска при значительном увеличении риска кровотечений [26, 64–66].

В последнем мета-анализе, в который было включено 20 наблюдательных исследований ($n=56\,146$), применение варфарина у больных с терминальной стадией ХБП не привело к снижению риска смерти, связанной с развитием инсульта (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,74 до 1,16), риска всех инсультов (ОР 1,01 при 95% ДИ от 0,81 до 1,26). При этом использование варфарина ассоциировалось с увеличением риска всех кровотечений (ОР 1,21 при 95% ДИ от 1,01 до 1,44) [67].

В другом мета-анализе, в который было включено 20 обсервационных исследований, найдено, что любая АКТ (АВК, НОАК, гепарин, низкомолекулярные гепарины) у 31 321 больного с ФП, получающих заместительную терапию, приводила к увеличению риска развития инсульта на 45% (при 95% ДИ от 13 до 88%), ИИ на 13% (при 95% ДИ от 4 до 34%), геморрагического 38% (при 95% ДИ от 3 до 85%), всех кровотечений на 31% (при 95% ДИ от 12 до 53%) при снижении риска развития всех ТЭО на 44% (при 95% ДИ от 38 до 56%) [68]. АКТ не влияла на риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин. Авторы делают вывод, что мета-анализ наблюдательных исследований представляет недостаточно подтверждающих доказательств преимуществ АКТ, а в большей степени демонстрирует аргументы о ее негативном влиянии на прогноз у больных с ФП, находящихся на диализе. Поэтому нельзя интерполировать результаты РКИ, в которых изучались эффективность и безопасность антикоагулянтов у больных с ФП без терминальной ХБП (критерий исключения), на популяцию пациентов с тяжелой почечной дисфункцией, получающих заместительную терапию. Следовательно, для окончательного решения вопроса о показаниях или противопоказаниях использования АКТ у больных с ФП, получающих диализную терапию, необходимо проведение РКИ.

Данные эффективности и безопасности НОАК у больных с терминальной стадией ХБП, а также находящихся на гемодиализе, представлены в небольших нерандомизированных клинических исследованиях [69–71], которые позволили Управлению по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США зарегистрировать ривароксабан, дабигатран и апиксабан для профилактики ТЭО у больных данной категории [72]. Более того, согласно инструкции к препаратам ривароксабана и дабигатрана, допускается использование этих средств при клиренсе креатинина до 15 мл/мин, дабигатрана — только при клиренсе креатинина до 30 мл/мин.

Однако в международных и российских рекомендациях выбор АКТ при ФП у больных, находящихся на гемодиализе, не определен и представлены противоположные мнения. В российских рекомендациях все НОАК противопоказаны при клиренсе креатинина <30 мл/мин [21]. Согласно американским рекомендациям, для больных ФП при риске инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥2, находящихся на гемодиализе, рекомендуется рассмотреть применение варфарина (класс II, уровень В), что, безусловно, спорно и не всеми исследователями признано [7]. В дополнении к практи-

ческим рекомендациям Европейской ассоциации по нарушениям ритма сердца указано, что в отсутствие клинических данных или опыта следует избегать терапии НОАК у пациентов с ФП на гемодиализе или с СКФ ≤15 мл/мин, АВК могут быть более подходящей альтернативой [73].

Согласно рекомендациям Канадского общества по сердечно-сосудистым заболеваниям, больным с ФП и ХБП при клиренсе креатинина <30 мл/мин или находящимся на диализной терапии не рекомендуется в качестве повседневной практики назначать АКТ [74]. В новых Европейских рекомендациях по ФП нет конкретных указаний, как действовать клиницисту при выборе АКТ у больных с ФП, находящихся на гемодиализе [1]. Рассмотрены противоречивые данные наблюдательных исследований, рекомендовано проведение РКИ с включением больных с ФП и терминальной стадией ХБП.

Международное научное сообщество разделилось на противников и сторонников назначения пероральных антикоагулянтов больным с ФП и терминальной стадией ХБП [75, 76]. Единое мнение обеих сторон заключается в том, что необходимы РКИ.

Самое главное, что, согласно новым рекомендациям ЕОК, до инициации АКТ у всех больных с ФП необходимо оценивать функцию почек на основании показателей креатинина сыворотки крови или клиренса креатинина для выявления ХБП и выбора дозы антикоагулянта (класс I, уровень В) [1]. У всех пациентов с ФП, получающих пероральные антикоагулянты, должна быть также оценена функция почек для выявления ХБП, и при необходимости проведена коррекция дозы принимаемого антикоагулянта (класс IIa, уровень В).

В дополнении к Практическим рекомендациям Европейской ассоциации по нарушениям ритма сердца также отмечена необходимость регулярного мониторинга функции почек в зависимости от ее исходного уровня с целью коррекции дозы антикоагулянта при необходимости [73, 77].

Так, при клиренсе креатинина >60 мл/мин рекомендуется контролировать данный показатель ежегодно, при клиренсе креатинина 30–59 мл/мин, а также у больных старше 75 лет, у больных, принимающих дабигатран, — каждые 6 мес, при клиренсе креатинина <30 мл/мин — каждые 3 мес. Кроме того, проверять функцию почек необходимо каждый раз у больных с ФП при подозрении на ее ухудшение: инфекция, использование нефротоксичных сопутствующих препаратов, при наличии признаков гиповолемии и дегидратации.

Почему во всех рекомендациях для оценки функции почек даны указания рассчитывать клиренс креатинина, т.е. применять формулу Кокрофта—Голта, которая неточна в отсутствие стандартизации на площадь поверхности тела пациента, а не более современную формулу CKD-EPI, в том числе с оценкой цистатина С как более раннего и точного маркера снижения фильтрационной функции почек [78]?

Вероятно, это связано с тем, что во всех завершившихся РКИ с варфарином и НОАК для оценки функции почек использовался клиренс креатинина, и подбор дозы ривароксабана, апиксабана и эдоксабана проводился на основании данного критерия. Соответственно, в инструкции к препаратам также расчет дозы или ее коррекция основаны на уровне клиренса креатинина. При этом для более точной оценки состояния фильтрационной функции почек у больного с ФП можно рассчитать как клиренс креатинина, так СКФ по формуле CKD-EPI.

Следует также помнить, что в некоторых случаях использование всех расчетных методов оценки функции почек некорректно, а именно:

1. Нестандартные размеры тела (пациенты с ампутацией конечностей, бодибилдеры); 2. Выраженное истощение и ожирение ($17 \text{ кг/м}^2 > \text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$); 3. Беременность; 4. Заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофии); 5. Паралич и квадриплегия; 6. Вегетарианская диета; 7. Быстрое снижение функции почек (острый и быстро прогрессирующий гломерулонефрит, острое повреждение почек); 8. Необходимость назначения токсичных препаратов, выводимых почками (например, химиотерапия); 9. При решении вопроса о начале заместительной почечной терапии; 10. Больные с почечным трансплантатом.

В этих случаях для более точной оценки наличия дисфункции почек рекомендуется выполнение пробы Реберга—Тареева или определение цистатина С в сыворотке крови.

Как же в действительности осуществляется АКТ у больных с неклапанной ФП и ХБП? По данным Европейского регистра, в который был включен 41 центр, продемонстрировано, что в 39 (95,1%) центрах оценивают функцию почек исходно до назначения АКТ, в 37 (90,2%) также и на фоне лечения [79]. Но в 13 (31,7%) центрах повторная оценка функции почек при приеме антикоагулянтов проводилась более чем через год лечения. В 31% центров у больных с ФП с легкой и умеренной стадией ХБП АКТ не назначалась или использовалась ацетилсалициловая кислота, иногда устанавливался окклюдер в области уха левого предсердия, если при этом риск кровотечений по шкале HAS-BLED был 3 балла и более. Среди антикоагулянтов больным с тяжелой

ХБП или получающим заместительную терапию наиболее часто назначался варфарин, при ХБП в додиализной стадии — НОАК. Радиочастотная абляция у больных с ФП и ХБП не выполнялась в 20 (48,7%) центрах. Полученные данные свидетельствуют, что в современных рекомендациях по ФП раздел выбора АКТ при ХБП в зависимости от ее стадии, а также у больных на диализной терапии и после трансплантации почек представлен неполно, предложения нередко противоречивы.

Таким образом, у пациентов с неклапанной ФП и ХБП значительно повышены не только риск кровотечений, но и ТЭО, а также общей смертности. В целях обеспечения безопасности, НОАК являются более предпочтительной стратегией, чем применение АВК у больных ХБП в додиализной стадии. Варфарин может способствовать вазоренальной кальцификации. При ухудшении фильтрационной функции почек на фоне лечения антикоагулянтами у больных с ФП ривароксабан более предпочтителен, чем варфарин, в плане снижения риска развития инсульта и системных эмболий без увеличения риска всех кровотечений. Все НОАК одобрены FDA для применения их у больных, находящихся на гемодиализе. Согласно инструкции, препараты ривароксабан и апиксабан допускаются к использованию у больных с терминальной стадией ХБП при клиренсе креатинина не менее 15 мл/мин. В настоящее время для разрешения дискуссионных вопросов применения пероральных антикоагулянтов у больных с неклапанной фибрилляцией и ХБП требуется проведение РКИ.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава РФ, Пермь

Кафедра пропедевтики внутренних болезней №2

Козиолова Н.А. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Полянская Е.А. – к.м.н., доцент кафедры.

Колегова И.И. – аспирант кафедры.

E-mail: nakoziolova@mail.ru

Information about the author:

Perm State Medical University Named After Academician E.A. Wagner Health Ministry of Russian Federation, Perm, Russia

Propaedeutics of Internal Diseases №2 Department

Natalya A. Koziolova – MD, professor.

E-mail: nakoziolova@mail.ru

Литература/REFERENCES

- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016. pii: ehw210. PMID:27567408.
- Kooiman J., van de Peppel W.R., van der Meer F.J., Huisman M.V. Incidence of chronic kidney disease in patients with atrial fibrillation and its relevance for prescribing new oral antithrombotic drugs. *J Thromb Haemost* 2011;9:1652–3. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04347.x.
- Jönsson K.M., Wieloch M., Sterner G. et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation on warfarin treatment: a subgroup analysis from the AURICULA registry in Sweden. *Thromb Res* 2011;128:341–345. doi: 10.1016/j.thromres.2011.04.022.
- Jun M., James M.T., Manns B.J. et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ* 2015;350:h246. doi: 10.1136/bmj.h246.
- Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L. et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–635. doi: 10.1056/NEJMoa1105594.
- Ng K.P., Edwards N.C., Lip G.Y. et al. Atrial fibrillation in CKD: balancing the risks and benefits of anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 2013;62:615–632. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.381.
- January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(21):e1–76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
- Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S. et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159(6):1102–1107. doi: 10.1016/j.ahj.2010.03.027.
- Bansal N., Xie D., Tao K. et al.; CRIC Study. Atrial Fibrillation and Risk of ESRD in Adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(7):1189–1196. doi: 10.2215/CJN.10921015.

10. Shang W., Li L., Huang S. et al. Chronic Kidney Disease and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One* 2016;11(5):e0155581. doi: 10.1371/journal.pone.0155581. eCollection 2016.
11. Carrero J.J., Evans M., Szummer K. et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 2014;311:919–928. doi: 10.1001/jama.2014.1334.
12. Lee M., Saver J.L., Chang K.H. et al. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c4249. doi: 10.1136/bmj.c4249.
13. Toyoda K., Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol* 2014;13:823–833. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70026-2.
14. Wang H.H., Hung S.Y., Sung J.M. et al. Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population. *Am J Kidney Dis* 2014;63:604–611. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.013.
15. Saran R., Li Y., Robinson B. et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2016;67(3 Suppl 1):Svii, S1–305. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.014.
16. Bonde A.N., Lip G.Y., Kamper A.L. et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2471–2482. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.051.
17. Providência R., Marijon E., Boveda S. et al. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;114(4):646–653. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.05.048.
18. Bansal N., Fan D., Hsu C.Y. et al. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3(5):e001303. doi: 10.1161/JAHA.114.001303.
19. Piccini J.P., Stevens S.R., Chang Y. et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation* 2013;127(2):224–232. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128.
20. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093–1200. doi: 10.1378/chest.10-0134.
21. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Guidelines RCS, RRSa, ACVG. Moscow. 2012. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации PKO, ВНОА, ACCX. Москва. 2012. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf).
22. Zimmerman D., Sood M.M., Rigatto C. et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3816–3822. doi: 10.1093/ndt/gfs416.
23. Elliott M.J., Zimmerman D., Holden R.M. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* 2007;50:433–440. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.06.017.
24. Chan K.E., Giugliano R.P., Patel M.R. et al. Nonvitamin K anticoagulant agents in patients with advanced chronic kidney disease or on dialysis with AF. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2888–2899. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.082.
25. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867. PMID:17577005.
26. Shah M., Avgil Tsadok M., Jackevicius C.A. et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014;129:1196–1203. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004777.
27. Winkelmayr W.C., Liu J., Setoguchi S., Choudhry N.K. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2662–2668. doi: 10.2215/CJN.04550511.
28. Brancaccio D., Neri L., Bellocchio F. et al. Patients characteristics affect the survival benefit of warfarin treatment for hemodialysis patients with atrial fibrillation. A historical cohort study. *Am J Nephrol* 2016;44:258–267. doi: 10.1159/000448898.
29. Gill S., Jun M., Ravani P. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: struggling through thick and thin. *Nephrol Dial Transplant* 2016. pii: gfw378. doi: 10.1093/ndt/gfw378.
30. Dahal K., Kunwar S., Rijal J. et al. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. *Chest* 2016;149:951–959. doi: 10.1378/chest.15-1719.
31. Bai Y., Chen H., Yang Y. et al. Safety of antithrombotic drugs in patients with atrial fibrillation and non-end-stage chronic kidney disease: Meta-analysis and systematic review. *Thromb Res* 2016;137:46–52. doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.020.
32. Zhang Y.T., Tang Z.Y. Research progress of warfarin-associated vascular calcification and its possible therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;63(1):76–82. doi: 10.1097/FJC.0000000000000008.
33. Tantisattamo E., Han K.H., O'Neill W.C. Increased vascular calcification in patients receiving warfarin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35(1):237–242. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304392.
34. Schurgers L.J. Vitamin K: key vitamin in controlling vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83(5):782–784. doi: 10.1038/ki.2013.26.
35. Shea M.K., Holden R.M. Vitamin K status and vascular calcification: evidence from observational and clinical studies. *Adv Nutr* 2012;3(2):158–165. doi: 10.3945/an.111.001644.
36. Schurgers L.J., Cranenburg E.C., Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008;100:593–603. PMID:18841280.
37. El Asmar M.S., Naoum J.J., Arbid E.J. Vitamin k dependent proteins and the role of vitamin k2 in the modulation of vascular calcification: a review. *Oman Med J* 2014;29(3):172–177. doi: 10.5001/omj.2014.44.
38. Theuvsen E., Smit E., Vermeer C. The role of vitamin K in soft-tissue calcification. *Adv Nutr* 2012;3(2):166–173. doi: 10.3945/an.111.001628.
39. Holden R.M., Morton A.R., Garland J.S. et al. Vitamins K and D status in stages 3–5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:590–597. doi: 10.2215/CJN.06420909.
40. Wei F.F., Drummen N.E., Thijs L. et al. Vitamin-K-Dependent Protection of the Renal Microvasculature: Histopathological Studies in Normal and Diseased Kidneys. *Pulse* 2016;4(2–3):85–91. doi: 10.1159/000448008.
41. Schurgers L.J., Barreto D.V., Barreto F.C. et al. The circulating inactive form of matrix Gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:568–575. doi: 10.2215/CJN.07081009.
42. Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1504–1510. doi: 10.2215/CJN.00770208.
43. Raggi P., Callister T.Q., Shaw L. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. *J Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(7):1272–1277. doi: 10.1161/01.ATV.0000127024.40516.ef.
44. Ross E.A. Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. *Am J Nephrol* 2011;34:460–467. doi: 10.1159/000332221.
45. Lee I.O., Kratz M.T., Schirmer S.H. et al. The effects of direct thrombin inhibition with dabigatran on plaque formation and endothelial function in apolipoprotein E-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;343(2):253–257. doi: 10.1124/jpet.112.194837.
46. Hara T., Fukuda D., Tanaka K. et al. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-

- deficient mice. *Atherosclerosis* 2015;242(2):639–646. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.023.
47. Yang F., Hellyer J.A., Than C. et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart* 2016. pii: heartjnl-2016-309266. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309266.
48. Han H. The importance of vitamin K monitoring with warfarin (Coumadin) use in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2015;25(1):e7–8. doi: 10.1053/j.jrn.2014.10.002.
49. Sakaan S.A., Hudson J.Q., Oliphant C.S. et al. Evaluation of warfarin dose requirements in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Pharmacotherapy* 2014;34(7):695–702. doi: 10.1002/phar.1445.
50. Pokorney S.D., Simon D.N., Thomas L. et al.; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J* 2015;170(1):141–148. doi: 10.1016/j.ahj.2015.03.017.
51. Ruiz-Ortiz M., Bertomeu V., Cequier Á. et al. Validation of the SAMe-TT2R2 score in a nationwide population of nonvalvular atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists. *Thromb Haemost* 2015;114(4):695–701. doi: 10.1160/TH15-02-0169.
52. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
53. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al.; ROCKET AF Investigators.. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
54. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
55. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
56. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32(19):2387–2394. doi: 10.1093/eurheartj/ehr342.
57. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33(22):2821–2830. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274.
58. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Oldgren J. et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129(9):961–970. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
59. Harel Z., Sholberg M., Shah P.S. et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:431–442. doi: 10.1681/ASN.2013040361.
60. Lega J.C., Bertolletti L., Gremillet C. et al. Consistency of safety profile of new oral anticoagulants in patients with renal failure. *J Thromb Haemost* 2014;12:337–343. doi: 10.1111/jth.12486.
61. Sardar P., Chatterjee S., Herzog E. et al. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. *Can J Cardiol* 2014;30:888–897. doi: 10.1016/j.cjca.2014.04.015.
62. Fordyce C.B., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation* 2016;134(1):37–47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890.
63. Marinigh R., Lane D.A., Lip G.Y. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1339–1348. doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.013.
64. Witzemann V., Tong L., Satayathum S. et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77:1098–1106. doi: 10.1038/ki.2009.477.
65. Chan K.E., Lazarus J.M., Thadhani R., Hakim R.M. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2223–2233. doi: 10.1681/ASN.2009030319.
66. Winkelmayer W.C., Liu J., Setoguchi S., Choudhry N.K. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2662–2668. doi: 10.2215/CJN.04550511.
67. Tan J., Liu S., Segal J.B. et al. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016;17(1):157. DOI:10.1186/s12882-016-0368-6.
68. Wong C.X., Odutayo A., Emdin C.A. et al. Meta-Analysis of Anticoagulation Use, Stroke, Thromboembolism, Bleeding, and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation on Dialysis. *Am J Cardiol* 2016;117(12):1934–1941. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.03.042.
69. Liesenfeld K.H., Clemens A., Kreuzer J. et al. Dabigatran treatment simulation in patients undergoing maintenance haemodialysis. *Thromb Haemost* 2016;115(3):562–569. doi: 10.1160/TH15-07-0531.
70. De Vriese A.S., Caluwé R., Bailleul E. et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66(1):91–98. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.022.
71. Deal E.N., Pope H., Ross W. Apixaban use among patients with severe renal impairment. *Ann Pharmacother* 2014;48(12):1667. doi: 10.1177/1060028014554446.
72. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
73. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17(10):1467–1507. doi: 10.1093/europace/euv309.
74. Verma A., Cairns J.A., Mitchell L.B. et al.; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2014;30(10):1114–1130. doi: 10.1016/j.cjca.2014.08.001.
75. Kesar V., Sood M.M. Use of Oral Anticoagulation in the Management of Atrial Fibrillation in Patients with ESRD: Con. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(11):2085–2092. doi:10.2215/CJN.03200316.
76. McCullough P.A., Ball T., Cox K.M. et al. Use of Oral Anticoagulation in the Management of Atrial Fibrillation in Patients with ESRD: Pro. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(11):2079–2084. DOI:10.2215/CJN.02680316.
77. Ahmad Y., Lip G.Y. Preventing stroke and systemic embolism in renal patients with atrial fibrillation: focus on anticoagulation. *Contrib Nephrol* 2013;179:81–91. doi: 10.1159/000346726.
78. 2013: Russian national recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Pochki_rkj_8_14.pdf Russian (2013: Российские национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Pochki_rkj_8_14.pdf).
79. Potpara T.S., Lenarczyk R., Larsen T.B. et al.; Conducted by the Scientific Initiatives Committee, European Heart Rhythm Association; Conducted by Scientific Initiatives Committee European Heart Rhythm Association. Management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease in Europe Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2015;17(12):1862–7. doi: 10.1093/europace/euv416.

Поступила 08.09.16 (Received 08.09.16)

Обоснованные подходы в повышении эффективности реабилитационно-профилактических программ у пациентов после инфаркта миокарда с низкой физической активностью

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.86-89>

Н.П. ЛЯМИНА, А.В. НАЛИВАЕВА

ФГБОУ ВО Саратовский Государственный медицинский университет им.В.И. Разумовского Минздрава РФ, Саратов

Контактная информация: Лямина Н.П. E-mail: lyana_n@mail.ru

Justified Approaches to Improvement of Effectiveness of Rehabilitation and Prevention Programs in Survivors of Myocardial Infarction With Low Physical Activity

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.86-89>

N.P. LYAMINA, A.V. NALIVAEVA

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Contact information: Lyamina N.P. E-mail: lyana_n@mail.ru

Современные подходы в выборе реабилитационно-профилактических программ у больных после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) основаны на достижениях прочной доказательной базы последних лет [1–4]. Использование современных медикаментозных и эндоваскулярных методов лечения больных с острым ИМ, а также значительное улучшение профессиональной и материально-технической базы специализированных кардиологических отделений лечебно-профилактических учреждений способствовало в последние годы снижению госпитальной летальности больных с острым ИМ.

Однако, несколько иная ситуация отмечается в постстационарный (краткосрочный и отдаленный) период, так как прогноз у больных, перенесших ИМ, определяется многими факторами: высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), развитием повторного инфаркта миокарда и других фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), приводящих к сокращению продолжительности жизни пациентов и снижению ее качества [5–9].

Данные негативные последствия, связанные, прежде всего, с высокой вероятностью ВСС у лиц, перенесших острый ИМ (превышающей таковую в 7,5 раз по сравнению с лицами, не имеющими в анамнезе ИМ), обусловлены наличием выраженных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности, гемостатических сдвигов, нарушением энергообразования в митохондриях, провоцирующих электрическую нестабильность миокарда как причину фатальных аритмий [10, 11]. Описанные факторы и предпосылки возникновения внезапной смерти и повторных тяжелых ССО могут быть обусловлены недостаточной вторичной профилактикой ССО и низкой эффективностью лечения при невысокой приверженности пациента к терапии в постгоспитальный период [12]. Доказано, что эффективная вторичная профилактика (медикаментозная и немедикаментозная) приводит к достоверному снижению смертности от осложнений ИМ на 26% [13], немедикаментозные мероприятия в виде дли-

тельных регулярных физических тренировок (ФТ) уменьшают риск ВСС на 31% [14], а рационально подобранная терапия, направленная на коррекцию факторов риска, снижает частоту развития ССО на 53% [15].

Особую актуальность в связи с неблагоприятным отдаленным прогнозом данной патологии приобретает вопрос проведения длительных комплексных реабилитационно-профилактических мероприятий с учетом цели и задач современной трехуровневой системы медицинской реабилитационной помощи и обоснованного расширения категории пациентов, перенесших ИМ и включенных в кардиореабилитационные программы [16, 17].

Доказано, что основным компонентом программ кардиореабилитации для больных, перенесших ИМ, являются ФТ на всех этапах реабилитации [18].

Однако пациенты, перенесшие ИМ, разнородны как по клиническому статусу и прогнозу, так и по физической активности, что предусматривает индивидуализацию выбора методов и подходов в построении реабилитационно-профилактических программ. Нередко больные, перенесшие эпизод острой ишемии миокарда, констатируют наличие выраженной гиподинамии (низкой физической активности в быту, нетренированности) до развития ИМ и уменьшение ее в процессе болезни, но не всегда обусловленной клиническим состоянием, что, несомненно, приводит к снижению приверженности пациентов реабилитационным программам, включающим ФТ. Так, в начале курса ФТ в рамках реабилитации в ряде случаев при возникновении у некоторых нетренированных пациентов даже легких мышечных болей возникает страх продолжения данных ФТ, а тем более увеличения их интенсивности, что резко отражается на снижении эффективности реабилитационной программы и ставит под сомнение вторичную профилактику.

После перенесенного ИМ в условиях ишемии, адренергической стимуляции, дисфункции энергообразования в митохондриях порождается эффект электрической нестабильности миокарда как причины фатальных аритмий, приводящих к ВСС. При этом доказано, что повышение концентрации ионов натрия внутри клетки в условиях ишемии способствует активации натриево-кальциевого обмена. Это приводит к

© Н.П. Лямина, А.В. Наливаева, 2017

© Кардиология, 2017

Kardiologiya 2017; 1: 86–89

накоплению внутриклеточного кальция, запуская снижение чувствительности миофибрилл к кальцию и сократимости миокарда, тем самым увеличивает склонность к возникновению фатальных аритмий.

При изучении механизмов антиаритмогенного влияния омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на функцию кардиомиоцитов были отмечены эффекты ликвидации перегрузки натрием, снижения транспорта кальция внутрь клетки и, соответственно, роста порога фибрилляции желудочков, повышения variability ритма сердца и клинически значимого снижения риска развития аритмий [19, 20].

Результаты многоцентрового исследования GISSI-Prevenzione trial (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione) у пациентов, перенесших ИМ и принимающих при вторичной профилактике омега-3 ПНЖК, показали достоверное снижение частоты ВСС. В исследовании, включающем более 11 тыс. больных, перенесших острый ИМ, назначение 1 г/сут омега-3 ПНЖК (рецептурный препарат омакор) достоверно снижало риск общей смерти на 20%, риск ВСС на 45% [12].

В ретроспективном когортном исследовании эффективности омега-3 ПНЖК в профилактике смерти от любых причин у пациентов после ИМ в условиях современной врачебной практики (12 466 пациентов с первичным ИМ) было продемонстрировано, что прием омега-3 ПНЖК в первые 14 дней после эпизода острой ишемии миокарда достоверно снижает риск смерти на 32%, а при назначении до 90-го дня риск смерти статистически значимо снижается на 22% [21].

В свете проведенных крупных клинических исследований доказано, что именно за счет этих механизмов препарат омакор обладает высокой эффективностью в плане снижения риска возникновения вторичного ИМ, ССО и ВСС.

Влияние омега-3 ПНЖК на воспалительный ответ при физических нагрузках (ФН) и его кардиопротективные свойства. Мышечные боли, возникающие на этапе реабилитации у лиц с гиподинамией (нетренированных), как известно, физиологичны и связаны с возникновением местной воспалительной реакции при увеличении интенсивности и уровня физической нагрузки. Снижение приверженности пациента тренировкам на данном фоне вследствие отказа от продолжения проведения физической реабилитации способствует росту частоты развития повторных ССО.

Первоначальный интерес исследователей привлек низкий уровень сердечно-сосудистых заболеваний среди гренландских эскимосов и жителей северных территорий Японии, рацион которых богат рыбой с высоким содержанием омега-3 ПНЖК [22]. С того времени проведено большое количество экспериментальных и эпидемиологических исследований с целью изучения влияния омега-3 ПНЖК на сердечно-сосудистую систему, уровень заболеваемости и смертности [23–26].

Кардиопротективные свойства омега-3 ПНЖК, заключающиеся в улучшении функции эндотелия (снижение сосудистого тонуса, уменьшение проницаемости эндотелия, увеличение эндотелийзависимой дилатации сосудов, снижение интенсивности сосудистых реакций на ангиотензин II и норадреналин), доказаны в 1993 г. F.J. Fleischhauer и соавт. [27]. Нормализация липидного состава плазмы с уменьшением уровня триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов очень низкой плотности и возрастанием количества липопротеинов высокой плотности в плазме

крови имеет также прочную экспериментальную базу [28, 29]. Большое значение имеет улучшение реологических свойств крови на фоне приема ПНЖК — уменьшение концентрации фибриногена, снижение агрегации тромбоцитов в крови [30–32], а также снижение артериального давления [33, 34] независимо от возраста [35].

Особое внимание заслуживает множество дискутабельных статей и исследований по положительному влиянию на сердечно-сосудистую систему омега-3 ПНЖК на этапе реабилитации и вторичной профилактики ИМ.

P.C. Calder и соавт. в 2006 г., занимаясь вопросами местной воспалительной реакции, обратили внимание на то, что омега-3 ПНЖК служат предшественниками простагландинов, которые являются мощными гормоноподобными веществами, уменьшающими воспаление и улучшающими кровоток [36]. Например, простагландин E₂ уменьшает отек, снижает чувствительность к боли. Производные омега-3 ПНЖК также способствуют снижению синтеза тромбоксана A₂, мощного агрегатора тромбоцитов [37].

Полученные данные, подтверждающие эффективность и противовоспалительные свойства омега-3 ПНЖК, в научном сообществе отразились высоким интересом и были изучены в более 7000 научных исследованиях, в том числе 900 клинических испытаниях.

K.B. Jouris и соавт. при оценке местных признаков воспаления (отек мышцы, повышение температуры тела, определяемое с помощью инфракрасного датчика с кожи, болезненность мышц) на фоне физических тренировок у 2 групп лиц (включающих в ежедневный рацион 1 г омега-3 ПНЖК, и не включающих омега-3 ПНЖК) выявили уменьшение мышечной боли после ФТ у лиц, принимающих омега-3 ПНЖК, а также увеличение мышечной силы и снижение усталости. Данные результаты позволили авторам сделать вывод о возможности использования омега-3 ПНЖК в качестве дополнительного обезболивания при проведении ФТ не только у спортсменов, но и в программах комплексной кардиореабилитации у нетренированных лиц [38].

Аналогичные показатели и выводы сделали ученые в последних исследованиях 2016 г., которые изучали прием омега-3 ПНЖК для профилактики мышечных болей у нетренированных лиц, объясняя повышение выносливости и мышечной силы улучшением функции митохондрий скелетных мышц [39, 40].

Внимание специалистов в области вторичной профилактики ССО и реабилитации также привлекли ряд исследований при применении омега-3 ПНЖК по снижению аппетита [41] и ожирения [42]. Так, D. Parga и соавт. показали, что диета, богатая омега-3 ПНЖК, способна модулировать чувство насыщения после принятой пищи у лиц с избыточной массой тела, метаболическим синдромом и ожирением в период похудения [41, 43].

A.M. Hill и соавт. проводили исследование, в котором принимали участие лица (мужчины и женщины) с избыточной массой тела (индекс массы тела >25 кг/м²), малоподвижным образом жизни, имеющим в анамнезе артериальную гипертензию или дислипидемию. Все лица были разделены на группы, принимающие омега-3 ПНЖК, омега-3 ПНЖК в сочетании с ФТ и подсолнечное масло (источник омега-6 жирных кислот), подсолнечное масло в сочетании с ФТ. Комплекс ФТ включал физические нагрузки, соответствующие 75% от нормы таких нагрузок по шкале возрастной максимальной частоты сердечных сокращений, в течение 45 мин 3 раза в неделю. Эффект оценивался через

12 недель. У группы лиц, принимающих омега-3 ПНЖК с комплексом ФТ, отмечено значительное снижение массы тела по сравнению с группой, принимающей омега-6 жирные кислоты в комплексе с нагрузками (1,2 и 0,1% соответственно) [44].

Австралийские ученые оценивали выносливость и период восстановления обследуемых после занятий на беговой дорожке на фоне 5-недельного приема двумя группами омега-3 и омега-6 ПНЖК. Результаты показали достоверное снижение частоты сердечных сокращений и увеличение выносливости группы лиц, принимающих омега-3 ПНЖК [45, 46].

Заключение

Положительные кардиопротективные свойства омега-3 полиненасыщенных жирных кислот позволили расширить возможности и повысить эффективность вторичной профи-

лактики после эпизодов острой ишемии миокарда, а также повысить приверженность пациентов к программам кардиореабилитации.

Единственным в настоящее время рецептурным препаратом, содержащим этиловые эфиры длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (46% эйкозапентаеновой и 38% докозагексаеновой кислот), с показанием к профилактике после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии) является препарат омакор [47]. Он показан также для коррекции гипертриглицеридемии.

Дополнительные противовоспалительные, метаболические, реологические свойства омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, выявленные в ряде крупных исследований, открывают новые возможности для изучения пользы применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицинской практике.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО Саратовский Государственный медицинский университет им.В.И. Разумовского Минздрава РФ, Саратов
Лямина Н.П. – д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии лечебного факультета, зам. директора по науке НИИ кардиологии.

Наливаева А.В. – аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета.

E-mail: lyana_n@mail.ru

Information about the author:

Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, Saratov, Russia

Nadezda P. Lyamina – MD, professor.

E-mail: lyana_n@mail.ru

Литература

- Lampe F.C., Whincup P.H., Wannamethee S.G., Shaper A.G., Walker M., Ebrahim S. The natural history of prevalent ischaemic heart disease in middle-aged men. *Eur Heart J* 2000;21:1052–1062.
- Marchioli R., Rupp H. Highly purified omega-3 fatty acids as a secondary prevention of myocardial infarction. *Moskva*. 2006:1–81. Russian (Marchioli R., Rupp H. Высокоочищенные омега-3-жирные кислоты как средство вторичной профилактики инфаркта миокарда. *Москва*. 2006:1–81).
- Boaz M., Smetana S., Weinstein T. et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356(9237):1213–1218.
- Aronov D.M., Krasnickij V.B., Bubnova M.G. et al. Physical training at ambulatory-polyclinical stage in complex rehabilitation and secondary prevention of patients with ischemic heart disease after acute incidents. effect on physical working capacity, hemodynamics, blood lipids, clinical course and prong *Kardiologiya* 2009;3:49–56. Russian (Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.Г. и др. Влияние физических тренировок на физическую работоспособность, гемодинамику, липиды крови, клиническое течение и прогноз у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных событий при комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе (российское кооперативное исследование). *Кардиология* 2009;3:49–56).
- Makolkina V.I., Zjabrev F.N. Heart rate as a prognostic factor in patients with cardiovascular disease. *Consilium Medicum* 2006;8(5):99–102. Russian (Маколкин В.И., Зябрев Ф.Н. Частота сердечных сокращений как прогностический фактор у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Consilium Medicum* 2006;8(5):99–102).
- Aronov D.M., Ageev F.T. Secondary prevention of cardiovascular disease. *Serdce* 2007;6(1):4–24. Russian (Аронов Д.М., Агеев Ф.Т. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердце* 2007;6(1):4–24).
- Albert C.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J. et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998;279:23–28.
- Chin J.P., Dart A.M. How do fish oils affect vascular function? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:71–81.
- Sellmayer A., Witzgall H., Lorenz R.L., Weber P.C. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1995;76:974–977.
- Roger V.L., Go A., Lloyd-Jones D.M. et al. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2–e220.
- Gillum R.F. Sudden death in the United States: 1980–1985. *Circulation* 1989;79:756–765.
- Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al.; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897–1903.
- Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S. et al. Exercise based rehabilitation for patients with coronary heart disease: review and metaanalysis of randomized controlled trials. 2005. *Am J Med* 352(13):1293–1304.
- Jolliffe J.A., Rees K., Taylor R.S. et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD001800.
- Shal'nova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. et al. Heart rate and mortality from cardiovascular diseases in men and russian women. The results of epidemiological studies. *Kardiologiya* 2005; 10:45–50. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота сердечных сокращений и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин.

- Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология 2005;10:45–50).
16. The Ministry of Health of the Russian Federation Order of December 29, 2012 № 1705n «Order of organization of medical rehabilitation» The site of the Russian Federation Ministry of Health. (Reference date of 11.20.2016). Russian (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1705н «Порядок организации медицинской реабилитации» Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации. Дата обращения 20.11.2016 г.).
 17. Aronov D.M., Bubnova M.G., Barbarash O.L. et al. Acute myocardial infarction with ST-segment elevation: rehabilitation and secondary prevention. Russian guidelines. Kardiosomatika 2014;1:41 p. Russian (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. CardioСоматика 2014; Приложение к №1: 41 с.)).
 18. Aronov D.M., Barbarash O.L., Bubnova M.G. et al. Rehabilitation and secondary prevention in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation. Russian clinical guidelines. 2014. 95 p. Russian (Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г. и др. Russian (Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Российские клинические рекомендации. 2014. 95 с.)).
 19. Nifontov E.M., Shihaliyev D.R., Bogachev M.I. et al. Antiarrhythmic efficacy of omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with stable coronary heart disease and ventricular arrhythmias. Kardiologiya 2010;12:15–17. Russian (Нифонтов Е.М., Шихалиев Д.Р., Богачев М.И. и др. Антиаритмическая эффективность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных стабильной ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма. Кардиология 2010;12:15–17).
 20. Arbolishvili G.N., Mareev V.Ju. Possible applications of omega-3 polyunsaturated fatty acids for the primary prevention in patients with heart failure of ischemic etiology. Heart failure 2008; 2:73–78. Russian (Арболишвили Г.Н., Мареев В.Ю. Возможности применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для первичной профилактики у больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Сердечная недостаточность 2008;2:73–78).
 21. Poole C.D., Halcox J.P., Jenkins-Jones S. et al. Omega-3 Fatty acids and mortality outcome in patients with and without type 2 diabetes after myocardial infarction: a retrospective, matched-cohort study. Clin Ther 2013;35(1):40–51.
 22. Yamori Y., Nara Y., Iritani N. et al. Comparison of serum phospholipid fatty acids among fishing and farming Japanese populations and American islanders. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 1985;31:417–422.
 23. Albert C.M., Campos H., Stampfer M.J. et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. N Engl J Med 2002;346:1113–1118.
 24. Hu F.B., Bronner L., Willett W.C. et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. JAMA 2002;287:1815–1821.
 25. Lemaitre R.N., King I.B., Mozaffarian D. et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. Am J Clin Nutr 2003;77:319–325.
 26. Rissanen T., Voutilainen S., Nyyssönen K., Lakka T.A., Salonen J.T. Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. Circulation 2000;102:2677–2679.
 27. Fleischhauer F.J., Yan W.D., Fischell T.A. Fish oil improves endothelium-dependent coronary vasodilation in heart transplant recipients. J Am Coll Cardiol 1993;21:982–989.
 28. Calabresi L., Villa N., Canavesi M., Sirtori C.R. et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate increases plasma high-density lipoprotein 2 cholesterol and paraoxonase levels in patients with familial combined hyperlipidemia. Metabolism 2004;53:153–158.
 29. Kris-Etherton P.M., Taylor D.S., Yu-Poth S. et al. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. Am J Clin Nutr 2000;71(1 Suppl.): 179S–188S.
 30. Cartwright I. J., Pockley A.G., Galloway J.H. et al. The effects of dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids on erythrocyte membrane phospholipids, erythrocyte deformability and blood viscosity in healthy volunteers. Atherosclerosis 1985;55:267–281.
 31. Mori T.A., Beilin L.J., Burke V. et al. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:279–286.
 32. Phang M., Sinclair A.J., Lincz L.F., Garg M.L. Gender-specific inhibition of platelet aggregation following omega-3 fatty acid supplementation. Nutr Metab Cardiovasc 2010. DOI:10.1016/j.numecd.2010.04.012.
 33. Paschos G.K., Magkos F., Panagiotakos D.B. et al. Dietary supplementation with flaxseed oil lowers blood pressure in dyslipidaemic patients. Eur J Clin Nutr 2007;61:1201–1206.
 34. Prasad K. Flaxseed and cardiovascular health. J Cardiovasc Pharmacol 2009;54:369–377.
 35. Clark C.M., Monahan K.D., Drew R.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation attenuates blood pressure increase at onset of isometric handgrip exercise in healthy young and older humans. Physiol Rep 2016;4(14). pii: e12875. doi: 10.14814/phy2.12875.
 36. Calder P.C. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. Am J Clin Nutr 2006;83(6 Suppl):1505S–1519S.
 37. Maroon J., Bost J. Fish oil: The natural anti-inflammatory. Basic Health Publications, Inc. Laguna Beach, CA. 2006. 167 s.
 38. Jouris K.B., Daniel J.L., Weiss E.P.J. The Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on the Inflammatory Response to eccentric strength exercise. Sports Sci Med 2011;10(3):432–438.
 39. Le Guen M., Chaté V., Hininger-Favier I. et al. A 9-wk docosahexaenoic acid-enriched supplementation improves endurance exercise capacity and skeletal muscle mitochondrial function in adult rats. Am J Physiol Endocrinol Metab 2016;310(3):E213–224. doi: 10.1152/ajpendo.00468.2014.
 40. Tinsley G.M., Gann J.J., Huber S.R. et al. Effects of Fish Oil Supplementation on Postresistance Exercise Muscle Soreness. J Diet 2016;Suppl. 21:1–12.
 41. Parra D., Ramel A., Bandarra N. et al. A diet rich in long chain omega-3 fatty acids modulates satiety in overweight and obese volunteers during weight loss. Appetite 2008;51:676–680.
 42. Kunesová M., Braunerová R., Hlavatý P. et al. The influence of n-3 polyunsaturated fatty acids and very low calorie diet during a short-term weight reducing regimen on weight loss and serum fatty acid composition in severely obese women. Physiol Res 2006;55:63–72.
 43. Ortega J.F., Morales-Palomo F., Fernandez-Elias V. et al. Dietary supplementation with omega-3 fatty acids and oleate enhances exercise training effects in patients with metabolic syndrome. Obesity (Silver Spring) 2016;24(8):1704–1711. doi: 10.1002/oby.21552.
 44. Hill A.M., Buckley J.D., Murphy K.J., Howe P.R.C. Combining fish-oil supplements with regular aerobic exercise improves body composition and cardiovascular disease risk factors. Am J Clin Nutr 2007;85:1267–1274.
 45. Peoples G.E., McLennan P.L., Howe P.R., Groeller H. Fish oil reduces heart rate and oxygen consumption during exercise. J Cardiovasc Pharm 2008;52:540–547.
 46. Buckley J.D., Burgess S., Murphy K.J., Howe P.R. DHA-rich fish oil lowers heart rate during submaximal exercise in elite Australian Rules footballers. J Sci Med Sport 2009;12:503–507.
 47. Omacor. These site state register of medicines. <http://grls.rosminzdrav.ru/> (Омакор. Данные сайта государственного реестра лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/>).

Поступила 08.09.16 (Received 08.09.16)

Ишемическая болезнь сердца: в центре внимания острый инфаркт миокарда правого желудочка

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.90-94>¹Б.А. АКБАЛАЕВА, ²Т.А. БАТЫРАЛИЕВ, ³Д.В. ФЕТЦЕР, ⁴Б.А. СИДОРЕНКО от имени Международной исследовательской группы по инвазивной и клинической кардиологии¹Медицинский центр «Ош-Кардио» им. Алиева Мамата, Ош, Кыргызская Республика; ²Университет САНКО, Газиантеп, Турция; ³ГБУЗ ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы; ⁴ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, МоскваКонтактная информация: Акбалаева Б.А. E-mail: begimai_a@yahoo.com

В последние десятилетия ишемическая болезнь сердца и в частности, острый инфаркт миокарда (ОИМ) по-прежнему широко распространены и вносят серьезный вклад в общую смертность населения. Данный обзор литературы посвящен ОИМ правого желудочка (ПЖ) как наименее изученному вопросу в современной кардиологии. В статье описаны особенности кровоснабжения желудочков сердца, клиническая картина, а также критерии диагностики и прогноз в случае поражения ПЖ. Рассмотрена современная тактика ведения таких пациентов, включая раннюю реваскуляризацию с помощью чрескожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, правый желудочек, чрескожное коронарное вмешательство, осложнения.

Ischemic Heart Disease: Focus on Acute Infarction of the Right Ventricular Myocardium

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.90-94>¹B.A. AKBALAEVA, ²T.A. BATYRALIEV, ³D.V. FETTZER, ⁴B.A. SIDORENKO on behalf of International Research Group on Interventional Cardiology and Clinical¹Medical Center «Osh-Cardio» named after Aliyev Mamat, Osh, Kyrgyz Republic; ²University SANKO, Gaziantep, Turkey; ³City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia; ⁴Central State Medical Academy, President Management Department RF, Moscow, RussiaContact information: Akbalaeva B.A. E-mail: begimai_a@yahoo.com

Ischemic heart disease and acute myocardial infarction (AMI) in particular remain widely spread and contribute seriously in total mortality of population. This literature review is devoted to the right ventricular (RV) AMI as the least studied problem of contemporary cardiology. We present here description of specific characteristics of blood supply to ventricles of the heart, clinical picture, diagnostic criteria and prognosis of RV infarction. We also present current strategy of management of patients with RV AMI including early revascularization with the help of percutaneous coronary intervention.

Key words: acute myocardial infarction; right ventricle; percutaneous coronary intervention; complications.

Изолированный острый инфаркт миокарда (ОИМ) правого желудочка (ПЖ) встречается в клинической практике кардиолога редко. Его истинная частота в настоящее время точно не установлена. С помощью неинвазивных методов диагностики при ОИМ нижней стенки поражение правых отделов сердца выявляется в 50% случаев, в 10% — поражение передней стенки и примерно в 3% — изолированный ОИМ ПЖ [1,2].

Впервые ОИМ ПЖ был описан в 1930 г. А. Sanders, наблюдавшим больного с ОИМ, у которого отмечались артериальная гипотония, повышение центрального венозного давления в отсутствие хрипов в легких [3]. Еще в 1974 г. J. Cohn и соавт. описали основные гемодинамические изменения и особенности клинической картины у больных ОИМ ПЖ [4]. В литературе описывается увеличение госпитальной смертности и различных осложнений при ОИМ левого желудочка (ЛЖ) с вовлечением ПЖ [5]. В случае проведения своевременного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) смертность больных с ОИМ ПЖ снижается более чем в 4 раза [6].

Рассмотрим анатомию кровоснабжения правого желудочка. ПЖ кровоснабжается правой коронарной артерией (ПКА) и левой коронарной артерией (ЛКА). Ветви ПКА схематически показаны на рисунке (см. цв. вклейку).

По данным авторов, в 40—45% случаев ЛКА еще до разделения на ветви может отдавать артерию, питающую синусный узел [7, 8]. На передней поверхности сердца передняя межжелудочковая ветвь непостоянно отдает выраженную артерию — правожелудочковую ветвь. Эта артерия является остатком фетального круга Вьессена и приобретает важнейшее значение как при врожденных пороках сердца, так и при ишемической болезни сердца (ИБС), особенно при высоких окклюзиях правожелудочковой ветви [8, 9].

В настоящее время выделяют 3 типа кровоснабжения миокарда желудочков: правый, левый и сбалансированный тип кровоснабжения. Преобладание левой или правой КА в васкуляризации задней межжелудочковой перегородки (МЖП) и заднедиафрагмальной поверхности ЛЖ определяет тип кровоснабжения [7]. Таким образом, эпикардальные ветви системы ПКА участвуют в васкуляризации правого предсердия, межпредсердной перегородки, свободной стенки ПЖ, задней стенки, МЖП, сосочковых мышц ПЖ и частично заднемедиальной группы сосочковых мышц ЛЖ [2].

Наиболее частой причиной ишемии миокарда являются атеросклеротические изменения КА [10]. Коронарный кровоток лимитируется также при наличии тромбов в КА, при возникновении спазма в них, иногда при эмболии КА, сужении их сифилистическими гуммами [8]. Определенные участки КА, такие как бифуркации или боковые ветви, являются областями с предрасположенностью к атеросклеротическим поражениям [7,

9]. В ПКА атеросклеротические поражения чаще локализуются в проксимальных и средних сегментах артерии [9]. Оклюзия ПКА часто приводит к нарушению кровоснабжения синоатриального, атриального и/или атриовентрикулярного (АВ) узлов, приводя к таким нарушениям ритма и проводимости, как синусовая брадикардия, фибрилляция предсердий и АВ-блокада; кроме того, может развиваться ОИМ предсердий [11].

Площадь ишемизированного миокарда и выраженность клинических проявлений зависят от локализации поражения. Характерным для ОИМ ПЖ считают отсутствие признаков острой левожелудочковой недостаточности и застоя крови в малом круге кровообращения (одышка, удушья, влажных хрипов в легких) вследствие уменьшения объема крови, выбрасываемой ПЖ в легочную артерию, и снижения наполнения ЛЖ [12].

В норме при усилении притока крови к правым отделам сердца увеличивается ударный объем (УО) ПЖ (механизм Старлинга). При ОИМ ПЖ снижаются систолическая функция и УО ПЖ и наполнение левых отделов. Вследствие этого типичными признаками ОИМ ПЖ считают триаду симптомов: артериальную гипотонию, повышение давления в яремных венах и правом предсердии, отсутствие хрипов при аускультации легких. Эти симптомы можно считать маркерами в диагностике ОИМ ПЖ, которые имеют высокую специфичность (96%), но низкую чувствительность (25%) [12, 13]. Часто причиной летального исхода при ОИМ ПЖ, особенно у лиц пожилого возраста, является кардиогенный шок [10]. Кроме того, имеется высокий риск разрыва ишемизированной МЖП [14].

Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) при ОИМ ПЖ. Электрокардиографию считают самым важным методом диагностики ишемии и ОИМ. При подозрении на ОИМ ПЖ требуется дополнительно записать правые грудные отведения: $V_{3R}-V_{4R}-V_{5R}-V_{6R}$. Эти отведения необходимо записывать во всех случаях заднедиафрагмальных и заднебазальных ОИМ, а также когда локализация ОИМ по стандартным отведениям ЭКГ неясна. Регистрация правых отведений в первые часы заболевания имеет очень большое значение для распознавания ОИМ ПЖ, так как это непосредственно оказывает влияние на тактику ведения, и таким образом, на прогноз болезни [15]. При ОИМ ПЖ в этих отведениях появляется патологический зубец Q или комплекс QS с подъемом сегмента RS—T в острой и острой стадиях заболевания. Иногда изменения ограничиваются только подъемом сегмента RS—T или формированием отрицательного зубца T, что не является специфическим признаком ОИМ ПЖ. Невозможно определить, какая артерия поражена/окклюзирована: ПКА или ЛКА, когда ОИМ нижней стенки сопровождается депрессией сегмента ST в отведениях V_1 , V_2 и V_3 . Однако отсутствие таких изменений на ЭКГ чаще сопровождает поражения ПКА, чем поражения ЛКА.

Объединенная научная группа АНА/АСС в сотрудничестве с Канадским сердечно-сосудистым обществом рекомендовали регистрировать правосторонние грудные отведения V_{3R} и V_{4R} у всех пациентов, имеющих на ЭКГ признаки острого коронарного синдрома нижней стенки ЛЖ [16]. Классическими признаками вовлечения ПЖ при нижнем ОИМ на ЭКГ являются подъем сегмента ST в отведении III > II; подъем сегмента ST в отведении V_1 более 1 мм; подъем сегмента ST в отведении V_{4R} более 1 мм [16, 17]. В литературе встречаются данные, что сочетание подъема ST в отведении V_1 и депрессии ST в отведении V_2 служит важным и специфичным признаком ОИМ ПЖ [18]. Кроме ОИМ ПЖ, другие состояния также

могут приводить к подъему сегмента ST в отведении V_{4R} , в том числе острая легочная эмболия, гипертрофия ЛЖ, передний ОИМ, перикардит и ранее перенесенный передний инфаркт с формированием аневризмы. Наиболее частыми нарушениями ритма и проводимости сердца при ОИМ ПЖ являются блокада правой ножки пучка Гиса и полная АВ-блокада, реже встречаются фибрилляция предсердий и синусовая брадикардия [19].

Учитывая вышеизложенное, необходимо взять на заметку, что подъем сегмента ST в отведении V_{4R} является самым мощным предиктором вовлечения ПЖ у пациентов с нижним ОИМ. ОИМ нижней стенки, который приводит к повышению сегмента ST только в отведениях II, III и aVF, может быть результатом окклюзии ПКА или ЛКА. Важно помнить, что повышение ST в правосторонних грудных отведениях, ассоциированное с ОИМ ПЖ, сохраняется в течение намного более короткого периода, чем повышение ST, означающее ОИМ нижней стенки в отведениях от конечностей. Поэтому отведения V_{3R} и V_{4R} должны быть зарегистрированы максимально быстро, при возникновении болей в грудной клетке [16, 17, 20].

Эхокардиография (ЭхоКГ). При ОИМ ЭхоКГ позволяет увидеть расширение полости ПЖ, признаки гипо- или акинезии задней, боковой или передней стенки ПЖ, парадоксальное движение МЖП в сторону ЛЖ, что объясняется выраженной объемной перегрузкой ПЖ и его неспособностью прокачать кровь в систему малого круга кровообращения. ЭхоКГ позволила установить, что у 40% больных с ОИМ нижней стенки вовлекается ПЖ [21]. К сожалению, во многих случаях оценка ПЖ при ЭхоКГ ограничивается четырехкамерной проекцией от верхушки сердца, что несколько ограничивает ценность исследования.

Наряду с нарушением глобальной сократимости миокарда возможно также нарушение региональной сократимости, что зависит от уровня окклюзии ПКА. Однако нет стандартизированной дифференциации сегментов на апикальные и базальные. По данным С.У. Gemayel и соавт., выраженная дисфункция ПЖ (с нарушением сократимости переднего, нижнего и бокового сегментов) в большинстве случаев обусловлена проксимальной окклюзией первой ветви острого края ПКА [24]. При дисфункции с вовлечением переднего и нижнего сегментов окклюзия обычно располагается проксимальнее второй маргинальной (краевой) ветви, тогда как при вовлечении только нижнего сегмента — проксимальнее или дистальнее третьей маргинальной ветви. В отсутствии дисфункции ПЖ окклюзия обычно локализуется дистальнее третьей маргинальной ветви. Таким образом, нижняя стенка ПЖ кровоснабжается дистальной частью системы ПКА и поражается как при проксимальной, так и при дистальной острой окклюзии, тогда как передняя стенка — только при проксимальной окклюзии ПКА. Предложено несколько методов для количественной оценки глобальной функции ПЖ, однако ни один из них широко не используется в клинической практике [23–25].

ЭхоКГ является лучшим методом диагностики таких осложнений ОИМ ПЖ, как дефект МЖП, образование право-левого шунта через овальное окно вследствие повышения давления в правых отделах сердца и дилатации левого предсердия, внутрижелудочковый тромб, разрыв свободной стенки ПЖ, трикуспидальная регургитация и легочная гипертензия [26].

Коронарография (КГ) и ЧКВ. До последнего времени КГ была «золотым стандартом» выявления и оценки выраженности атеросклеротических бляшек в КА. Ранее ангиографические

исследования считали единственным методом для получения всей информации, необходимой для диагностических целей [27]. Учитывая клиническую картину ОИМ ПЖ, гемодинамические нарушения, своевременное проведение ЧКВ достоверно улучшает прогноз заболевания [28]. В настоящее время ЧКВ является методом выбора для восстановления кровотока при окклюзированной инфаркт-связанной КА [6, 29]. Однако в литературе имеются лишь единичные сообщения об эффективности ЧКВ при ОИМ ПЖ [30]. КГ обеспечивает превосходную информацию о просвете сосуда, но не дает информацию о состоянии сосудистой стенки. Вместе с тем в 10–30% случаев при КГ выявляют неизменные КА.

Тактика ведения пациента. После выявления ОИМ ПЖ, учитывая повышенную чувствительность ПЖ к преднагрузке, необходимо с осторожностью использовать нитраты (если систолическое артериальное давление — АД >100 мм рт.ст.) и диуретики, так как они уменьшают преднагрузку. При артериальной гипотензии, вызванной снижением насосной функции ПЖ и уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК), показано внутривенное капельное введение растворов (0,9% раствора натрия хлорида, коллоидных растворов, реополиглюкина), способствующих увеличению ОЦК под постоянным контролем гемодинамических показателей. Но необходимо помнить, что в этой ситуации чрезмерная инфузия жидкости приводит к перерастяжению полости ПЖ, и тогда его выброс снижается, что способствует развитию диастолической дисфункции. По данным немногочисленных исследований, объем инфузии не должен быть более 2 л [31–34]. Растворы вводят до тех пор, пока центральное венозное давление (давление в правом предсердии) не достигнет уровня ≥ 15 мм рт.ст. С помощью ЭхоКГ можно определить степень участия МЖП для точной оценки баланса жидкости, а также дать прогностическую оценку. Если ответ на введение жидкости неадекватен, сохраняется артериальная гипотония, возникает необходимость в инотропной поддержке: внутривенном введении добутина, допамина для повышения силы сокращения.

Основой лечения больных с ОИМ с подъемом сегмента ST является скорейшее восстановление кровотока по окклюзированной инфаркт-связанной артерии. Добиться этого можно двумя способами: провести тромболитический или ЧКВ [35]. Мета-анализ 23 рандомизированных исследований, проведенный E. Keeley и соавт., продемонстрировал однозначное преимущество ЧКВ над системным тромболитическим, так как достоверно снижает количество осложнений и частоту развития повторных ОИМ [33]. Однако эти данные относятся к больным с ОИМ только ЛЖ. Исследования, посвященные эффективности тромболитической терапии (ТЛТ) ОИМ ПЖ, немногочисленны. Большинство этих работ посвящены оценке восстановления сократительной функции ПЖ без определения прогноза. Исследования, оценивающие влияние ТЛТ или ЧКВ на летальность больных с ОИМ ПЖ, немногочисленны и ограничены небольшим числом включенных в исследование больных [20, 25, 32]. Ряд ученых в своих исследованиях указывают, что восстановление сократительной функции ПЖ и улучшение гемодинамических параметров происходят быстрее после успешной реперфузионной терапии [33, 34, 36]. M. Zehender и соавт. проанализировали 107 пациентов с ОИМ ПЖ и установили, что количество госпитальных осложнений и летальность были достоверно ниже у пациентов, которым была проведена ТЛТ, по сравнению с

теми, кому она не проводилась [37]. По данным T.R. Bowers и соавт., неэффективное ЧКВ по сравнению с эффективным ассоциируется с увеличением частоты развития артериальной гипотонии, снижением сердечного индекса и приводит к существенному увеличению летальности [38]. Был проведен анализ, включивший 260 пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST с поражением ПЖ, который показал достоверное снижение летальности как в группе ТЛТ (12,9% против 35,4% в группе без реперфузии миокарда; $p=0,02$), так и в группе ЧКВ (8,2% против 35,4% в группе без реперфузии миокарда; $p=0,00001$) при очевидной тенденции к меньшей летальности в группе ЧКВ по сравнению с группой ТЛТ [38].

В настоящее время лечение больных с ОИМ ПЖ, осложненным правожелудочковой сердечной недостаточностью (СН), включает развитие новых инвазивных методов лечения. При возникновении кардиогенного шока, хронической СН в стадии декомпенсации для поддержания достаточного сердечного выброса используются следующие методы: наружная электрокардиостимуляция (ЭКС), внутриаортальная баллонная контрпульсация, чрескожная имплантация вспомогательного желудочкового устройства «Tandem-Heart», экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Возникновение брадикардии при АВ-блокадах высоких градаций приводит к артериальной гипотонии и обуславливает необходимость незамедлительной наружной ЭКС [39]. Желудочковые аппараты вспомогательного кровообращения «Tandem-Heart» могут оказывать еще более выраженное влияние на результаты и распределение ресурсов по сравнению с проведением внутриаортальной баллонной контрпульсации. В случае использования искусственного ПЖ кровь из ПЖ через насос поступает в легочную артерию. Кроме того, некоторые исследования показали, что последовательная АВ-стимуляция у пациентов с полной АВ-блокадой, связанной с ОИМ ПЖ, приводит к значительному улучшению сердечного выброса и восстановлению от шока [40].

Прогноз заболевания. У больных с ОИМ с вовлечением ПЖ отмечается высокий риск смерти в стационаре [39]. Стратегия реваскуляризации снижает смертность от ОИМ в краткосрочном периоде [39, 41]. Хотя число пациентов с ОИМ ПЖ мало, у этих пациентов отмечается высокий риск смерти в стационаре [42]. Краткосрочный прогноз при ОИМ ПЖ хуже, если не применяется современная тактика ведения пациентов. В то же время выжившие в период пребывания в стационаре пациенты с ОИМ имеют относительно хороший прогноз в отдаленном периоде [43]. Исследование SHOCK показало, что при шоке, вызванном ОИМ, экстренная реваскуляризация — ЧКВ или коронарное шунтирование — улучшали долгосрочную выживаемость при сравнении с интенсивной терапией. Смертность от всех причин через 6 мес в группе реваскуляризации была ниже, чем в группе медикаментозной терапии [44]. Анализ подгрупп показал, что только одна переменная — возраст — достоверно коррелировала с лечением и через 30 дней, и через 6 мес, с очень слабым эффектом в возрасте >75 лет; однако эти данные не были подтверждены в регистре SHOCK, где уравновешенная модель показала уменьшение смертности после реваскуляризации и у пациентов старше 75 лет при сравнении с медикаментозной терапией [42]. Таким образом, правильный и своевременный подход в лечении больных с ОИМ ПЖ позволяет улучшить качество и продолжительность жизни.

Заключение

Своевременная диагностика острого инфаркта миокарда правого желудочка крайне важна, поскольку нарушение его функции обуславливает необходимость коррекции медикаментозной терапии. Больным, поступившим с острым инфарктом миокарда нижней стенки, в обязательном порядке необходимо снимать электрокардиограмму правых отделов грудной клетки и относиться к этому как к рутинной процедуре. Скорейшее восстановление кровотока по окклюзированной инфаркт-связанной артерии существенно улучшает прогноз в этой когорте пациентов. В случае проведения своевременного

чрескожного коронарного вмешательства смертность среди больных с острым инфарктом миокарда правого желудочка значительно снижается и уменьшается риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Искусственная поддержка работы желудочков является актуальным достижением, которое увеличивает выживаемость пациентов. С целью снижения частоты развития осложнений и улучшения прогноза в отдаленном периоде существует потребность в разработке шкалы риска вероятности поражения правого желудочка. Это позволит снизить количество выраженных госпитальных осложнений и существенно улучшить прогноз в этой многочисленной группе больных.

Сведения об авторах:

Акбалаева Б.А. - врач-кардиолог Медицинского центра «Ош-Кардио» им. Алиева Мамата, Ош, Кыргызская Республика.
Батыралиев Т.А. - д.м.н., проф., координатор научно-исследовательской работы медицинского факультета Университета САНКО, Газиантеп, Турция.
Фетцер Д.В. - к.м.н., сотрудник отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы.
Сидоренко Б.А. - д.м.н., проф., зав. кафедрой кардиологии и общей терапии ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва.
E-mail: begimai_a@yahoo.com

Information about the author:

Medical Center «Osh-Cardio» named after Aliyev Mamat, Osh, Kyrgyz Republic
Begimai A. Akbalaeva - cardiologist.
E-mail: begimai_a@yahoo.com

Литература/REFERENCES

- Lloyd E.A., Gersh B.J., Kennelly B.M. Hemodynamic spectrum of «dominant» right ventricular infarction in 19 patients. *Am J Cardiol* 1981;48:1016–1022.
- Andersen H.R., Falk E., Nielsen D. Right ventricular infarction: frequency, size and topography in coronary heart disease: a prospective study comprising 107 consecutive autopsies from a coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:1223–1232.
- Sanders A.O. Coronary thrombosis with complete heart-block and relative ventricular tachycardia: a case report. *Am Heart J* 1930;6:820–823.
- Cohn J.N., Guiha N.H., Broder M.I., Limas C.J. Right ventricular infarction: clinical and hemodynamic features. *Am Heart J* 1974;3: 209–214.
- Adamjan K.G., Ajrapetjan G.G. Influence of the right ventricular involvement in clinical progress, prognosis and ergometric parameters in acute myocardial infarction of the left ventricular segment ST elevation. *Medicinskaja nauka Armenii NAN RA* 2010;4:87–89. Russian (Адамян К.Г., Айрапетян Г.Г. Влияние вовлечения миокарда правого желудочка на клиническое течение, прогноз и эргометрические параметры при остром инфаркте миокарда левого желудочка с элевацией сегмента ST. Медицинская наука Армении НАН РА 2010;4:87–89).
- Vasil'eva E.U., Skripnik D.V., Nazarov A.V., Rezcov R.U., Shpektor A.V. Effects of transcatheter coronary intervention to the hospital mortality and clinical progress of the Acute myocardial infarction with elevation of ST segment with the involvement and without the involvement of the right ventricle. *Kreativnaja kardiologija* 2010;2:25–31. Russian (Васильева Е.Ю., Скрипник Д.В., Назаров А.В., Резцов Р.Ю., Шпектор А.В. Влияние чрескожного коронарного вмешательства на госпитальную летальность и клиническое течение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с вовлечением и без вовлечения правого желудочка. Креативная кардиология 2010;2:25–31).
- Anderson R.N., Becker A.E. The heart. Gower Medical Publishing 1991; 92 p.
- Bokerija L.A., Berishvili I.I. Surgical anatomy of the coronary arteries. Moscow: Izdatel'stvo NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN 2003;297 p. Russian (Бокерия Л.А., Беришвили И.И. Хирургическая анатомия венечных артерий. Москва: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2003;297 с).
- Aronov D.M., Lupanov V.P. Atherosclerosis and coronary heart disease. Moscow 2008;99 p. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. Москва 2008;99 с).
- Love J., Haffajee C., Gore J. et al. Reversibility of hypotension and shock by atrial or atrioventricular sequential pacing in patients with right ventricular infarction. *Am Heart J* 1984;108:5–13.
- Roberts C.S., Roberts W.C. Cross-sectional area of the proximal portions of the three major epicardial coronary arteries in 98 necropsy patients with different coronary events. Relationship to heart weight, age and sex. *Circulation* 1980;62:953–959.
- Kinch J.W., Ryan T.J. Right ventricular infarction. *New England Journal of Medicine* 1994;330:1211–1217.
- Shpektor A.V., Vasil'eva E. U. Cardiology: clinical lectures. Moscow. AST: Astrel 2008;765. Russian (Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Кардиология: клинические лекции. Москва: АСТ: Астрель 2008;765).
- Taku I., Shun K., Keiichi F., Venu M. The challenges in the management of right ventricular infarction. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care* 2013;2(3):226–234.

15. Dell'Italia L.J., Starling M.R., O'Rourke R.A. Physical examination for exclusion of hemodynamically important right ventricular infarction. *Ann Int Med* 1983;99:608–611.
16. Setaro J.F., Cabin H.S. Right ventricular infarction. *Clin Cardiol* 1992; 10:69–90.
17. Zehender M., Kasper W., Kauder E. et al. Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1993;328:981–988.
18. Surawicz B., Childers R., Barbara J., Gettes L.S. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram 2009:53(11).
19. Candell-Riera J., Figueras J., Valie V. et al. Right ventricular infarction. Relationships between ST segment elevation in V4R and hemodynamic, scintigraphic and echocardiographic findings in patients with acute inferior myocardial infarction. *Am Heart J* 1981;101:281.
20. Mak K.H., Chia B.L., Tan A.T., Johan A. Simultaneous ST-segment elevation in lead V1 and depression in lead V2. A discordant ECG pattern indicating right ventricular infarction. *J Electrocardiol* 1994;27(3):203–207.
21. Showkat A., Movahed A. Right Ventricular Infarction Diagnosis and Treatment *Clin Cardiol* 2000;23:473–482.
22. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (writing committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Circulation* 2004;110:588–636.
23. D'Arcy B., Nanda N.C. Two dimensional echocardiographic features of right ventricular infarction. *Circulation* 1982;65:167–173.
24. Gemayel C.Y., Fram D.B., Fowler L.A. et al. In vivo correlation of the site of right coronary artery occlusion and echocardiographically defined right ventricular infarction. *Circulation* 2000;102(2):542.
25. Anavekar N.S., Gerson D., Skali H. et al. Two dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography* 2007;24:452–456.
26. Anavekar N.S., Skali H., Bourgoun M. et al. Usefulness of right ventricular fractional area change to predict death, heart failure, and stroke following myocardial infarction (from the VALIANT ECHO study). *Am J Cardiol* 2008;101:607–612.
27. Zornoff L.A.M., Skali H., Pfeffer M.A. et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1450–1455.
28. Airapetyan G.G. Cardiac ultrasound assessment of the Right ventricle in Acute myocardial infarction. *Medical science of Armenia NAS RA* 2012;2:4–8. Russian (Айрапетян Г.Г. Эхокардиографическая оценка правого желудочка при остром инфаркте миокарда. Медицинская наука Армении НАН РА 2012;2:4–8).
29. Fettser D.V., Batyraliev T.A., Pershukov I.V. et al. IIB/IIIA inhibitors of platelet glycoprotein receptors for treating patients with acute coronary syndrome and elevated ST segment. *Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik* 2015;3:166–173. Russian (Фетцер Д.В., Батыралиев Т.А., Першуков И.В. и др. Ингибиторы П1В/П1А гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2015;3:166–173).
30. Batyraliev T.A., Fettser D.V., Vural A. et al. The Use of Tirofiban in Invasive Treatment of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kardiologija* 2009;7(8):13–18. Russian (Батыралиев Т.А., Фетцер Д.В., Вурал А. и др. Применение тирофибана при инвазивном лечении больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Кардиология 2009;7(8):13–18).
31. Haddad F. Right ventricular function in cardiovascular disease. Part II. Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117:1717–1731.
32. Hochman J.S., Buller C.E., Sleeper L.A. et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction-etiology, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. SHow we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1063–1070.
33. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
34. Bowers T., O'Neill W., Grines C. et al. Effect of reperfusion on biventricular function and survival after right ventricular infarction. *New Engl J Med* 1998;338:933–940.
35. Schuler G., Hofmann M., Schwarz F. et al. Effect of successful thrombolytic therapy on right ventricular function in acute inferior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984;54:951–957.
36. Batyraliev T., Fettser D., Preobrazhensky D. et al. The role of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors in patients with STEMI who undergo rescue PCI after unsuccessful thrombolysis. 60-th Jubilee International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery, Russia, Moscow, May 20–22, 2011. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2011;12:87.
37. Zehender M., Kasper W., Kauder E. et al. Right ventricular infarction is an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1993;328:981–988.
38. Bowers T., O'Neill W., Grines C. et al. Effect of reperfusion on biventricular function and survival after right ventricular infarction. *New Engl J Med* 1998;338:933–940.
39. Skrypnik D.V., Vasil'eva E.Ju., Shpektor A.V. Diagnosis and treatment of myocardial infarction with right ventricular failure. *Kreativnaja kardiologija* 2012;1:14–18. Russian (Скрыпник Д.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Особенности диагностики и лечения инфаркта миокарда с поражением правого желудочка. Креативная кардиология 2012;1:14–18).
40. Mehta S.R., Eikelboom J.W., Natarajan M.K. et al. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:37–43.
41. Gumina R.J., Murphy J.G., Rihal C.S. et al. Long-term survival after right ventricular infarction. *Am J Cardiol* 2006;98:1571–1573.
42. Hochman J., Sleeper L., Webb J. et al. SHOCK Investigators. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006;295:2511–2515.
43. Dariush M., Donna K., Mary C. et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2015;131(4):e226–241.
44. Guidelines of ESC/EACTS in myocardial revascularization 2014. *Journal of Russian Cardiology* 2015;2:118. Russian (Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. Российский кардиологический журнал 2015;2:118).

Поступила 20.04.16 (Received 20.04.16)

Окончание. Начало на 70 стр.

Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов доступна на официальном сайте Форума www.cardioproggress.ru, а также сайтах партнеров: www.rosccardio.ru, www.rpccardio.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 (A4), 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**
Акимов 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 VI Международного форума кардиологов и терапевтов.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 февраля 2017 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:

programma.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке:

vistavka.cardio@gmail.com

Финансово-административные вопросы по проведению VI 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 8 926 228 3309

Проживание

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Форума гостиницах «Спутник», «Салют» и др. Делегаты также могут самостоятельно бронировать гостиницу на сайте <http://www.booking.com/>.

Свидетельства с кредитными часами

По завершению Форума все зарегистрированные участники получают индивидуальные свидетельства в рамках непрерывного медицинского образования Минздрава РФ с 15 кредитными часами.

Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе VI Международного форума кардиологов и терапевтов не требуются. Для получения пакета участника и свидетельства с кредитными часами взимается взнос. Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 3 марта 2017 г по электронному адресу: registraciya.cardio@gmail.com.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ Москва, 28-30 марта 2017 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 _____

**ХII РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ
ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ»**

**Российское Общество Кардиосоматической Реабилитации
и Вторичной Профилактики (РосОКР)
Российское кардиологическое общество (РКО)
Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)
Союз реабилитологов России (СРР)
ФГБУ «Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины» Минздрава РФ**

20-21 апреля 2017 г., г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в объединенной ХII Российской научно-практической Конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики с международным участием "Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии", которая состоится 20-21 апреля 2017 г. в Москве.

Основная тематика Конференции:

- Достижения, нерешенные вопросы кардиореабилитации в России.
- Лечение и реабилитация больных с сердечно - сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией других органов.
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.
- Сочетанная реабилитация при кардиальной и сопутствующей соматической патологии.
- Медикаментозная терапия в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике.
- Реабилитация больных после хирургических вмешательств в связи с заболеваниями сердечно - сосудистой системы.
- Реабилитация больных с заболеваниями сердечно - сосудистой системы на курортах и в санаториях.
- Патолофизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных.
- Методы диагностики и контроля в реабилитации.

Правила оформления тезисов

1. Тезисы принимаются оргкомитетом до 1 марта 2017 г.
2. Объем тезисов -1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева - 3 см. Пожалуйста, используйте шрифт Times New Roman 12 пт., через один интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки - фамилия и инициалы авторов, без указания научных степеней и титулов; с новой строки - учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературу. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: E-mail: ERodzinskaya@gnicpm.ru (Родзинская Елена Михайловна, обязательно следует указать адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес).

Внимание!

Тезисы должны быть получены оргкомитетом до 1 марта 2017 г.

Заявку на бронирование мест в гостинице направлять по адресу оргкомитета, ведущему научному сотруднику Красницкому Владимиру Борисовичу. Тел.: 8 (499) 553-66-38;

E-mail: VKrasnitsky@gnicpm.ru

Заявки на выступления направлять до 1 февраля 2017 г.

д.м.н., профессору Бубновой Марине Геннадьевне:

Аронову Давиду Мееровичу: DAronov@gnicPM.ru.

по адресу оргкомитета, зам. председателя Конференции -

факс: (495) 624-01-15 MBubnova@gnicPM.ru, или д.м.н., профессору

Участникам конференции выдается сертификат НМО с образовательными кредитами.

Адрес оргкомитета: 101000 Москва, Петроверигский пер.,10, стр. 3 ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава РФ, оргкомитет научной конференции.

Тел./факс: (495) 624-01-15, (499) 553-67-52,

E-mail: MBubnova@gnicPM.ru (проф. М.Г. Бубнова)

DAronov@gnicPM.ru (проф. Аронов Д.М.)

ERodzinskaya@gnicpm.ru (н.с. Родзинская Е.М.).

Адрес проведения конференции: Центральный Дом ученых РАН: Москва, ул. Пречистенка, д. 16. Проезд: ст. метро Кропоткинская, далее пешком (700 м) или троллейбус № 15 до остановки «Дом ученых».

Информация о конференции размещена на сайте РосОКР www.rosokr.ru.

Оргкомитет

ИБС ХСН Следите за пульсом



Если пульс идёт на приступ...

- Уменьшение симптомов ИБС и ХСН¹
- Улучшение прогноза ХСН¹
- Надежный контроль ЧСС¹
- Комбинированная терапия с β -адреноблокаторами¹



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Состав*. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа*.** Антиангинальное средство. **Показания к применению*.** Симптоматическая терапия стабильной стенокардии. Симптоматическая терапия стабильной стенокардии при ишемической болезни сердца у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин: при непереносимости или наличии противопоказаний к применению β -адреноблокаторов, в комбинации с β -адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы β -адреноблокатора. Терапия хронической сердечной недостаточности II-IV класса по классификации NYHA с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин в комбинации со стандартной терапией, включающей в себя терапию β -адреноблокаторами, или при непереносимости или наличии противопоказаний к применению β -адреноблокаторов. **Способ применения и дозы*.** Симптоматическая терапия стабильной стенокардии. Начальная доза препарата не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки у пациентов моложе 75 лет (для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® составляет 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки). Если симптомы сохраняются в течение 3-4 недель и если начальная дозировка хорошо переносилась и ЧСС в состоянии покоя остается более 60 ударов в минуту, доза может быть увеличена до следующего уровня. Поддерживающая доза ивабрадина не должна превышать 7,5 мг 2 раза в день. Применение ивабрадина следует прекратить, если симптомы стенокардии не уменьшаются, если улучшение незначительно или если не наблюдается клинически значимого снижения ЧСС в течение 3 месяцев терапии. Терапия хронической сердечной недостаточности. Рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® для пациентов младше 75 лет составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) (для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® составляет 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки). После двух недель применения суточная доза препарата Кораксан® может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки) и до 10 мг (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте 75 лет и старше, если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд/мин. В случае, если ЧСС стабильно ниже 50 уд/мин или в случае проявления симптомов брадикардии, таких как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, доза может быть уменьшена до 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки. Для всех показаний. Если в процессе применения препарата ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд/мин или если у пациента отмечаются симптомы брадикардии, доза препарата должна быть снижена до более низкого уровня. Если ЧСС остается менее 50 уд/мин или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение препарата следует прекратить. **Противопоказания*.** Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность; синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВМЧ-протеазы (нефинавир, ритонавир) и нефазодон (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Особые указания*.** У пациентов с симптоматической стенокардией ивабрадин показан только в качестве симптоматической терапии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий у таких пациентов. Перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное наблюдение. **Нарушения сердечного ритма.** Ивабрадин не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла. Во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий. У пациентов, принимающих ивабрадин, повышен риск развития фибрилляции предсердий. Если во время терапии возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть рассмотрено повторно. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. Ивабрадин не рекомендован к применению у пациентов с AV блокадой II степени. **Применение у пациентов с брадикардией:** Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд/мин. Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата или прекратить, если ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией. Применение препарата Кораксан® совместно с БМКК, урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано. Следует с осторожностью применять Кораксан® у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA. Не рекомендуется назначать препарат непосредственно после перенесенного инсульта. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки препарат следует принимать с осторожностью. **Артериальная гипотензия:** назначать с осторожностью. **Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии:** прием препарата следует прекратить за 24 часа до проведения электрической кардиоверсии. Кораксан® не следует назначать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT. Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии: требуется мониторинг АД. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** Противопоказанные сочетания: сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, дилтиазем или верапамил. **Нежелательные сочетания:** лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. **Сочетания, требующие осторожности:** некалийсберегающие диуретики (диуретики группы тиазидов и «петлевые» диуретики), другие умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4. **Беременность и период лактации*.** Противопоказан. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*.** Возможное возникновение временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание. **Побочное действие*.** Очень часто: изменения световосприятия (фотопсия). Часто: нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, неконтролируемое изменение АД, фибрилляция предсердий. Нечасто: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, обморок, тошнота, запор, диарея, боль в животе, одышка, вертиго, диплопия, нарушение зрения, кожная сыпь, ангионевротический отек, астеня, повышенная утомляемость, спазмы мышц, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ, выраженное снижение АД. Редко: эритема, кожный зуд, крапивница, недомогание. Очень редко: AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. **Передозировка*.** Фармакологическое действие*. Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании I-каналов синусового узла, контролирующего спонтанную диастолическую деполаризацию в синусовом узле и регулирующих частоту сердечных сокращений (ЧСС). Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС. **Форма выпуска*:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сердикс»: по 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

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

Представительство АО «Лаборатории Сервье»: 115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

Реклама





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

МОСКВА, ГОСТИНИЦА «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ» ДЕЛОВОЙ ЦЕНТР (ПЛ. ЕВРОПЫ, 2)

30–31 МАРТА – 01 АПРЕЛЯ 2017 ГОДА

16+ Реклама

www.scardio.ru



St2 – новый маркер сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний

CRITICAL
DIAGNOSTICS

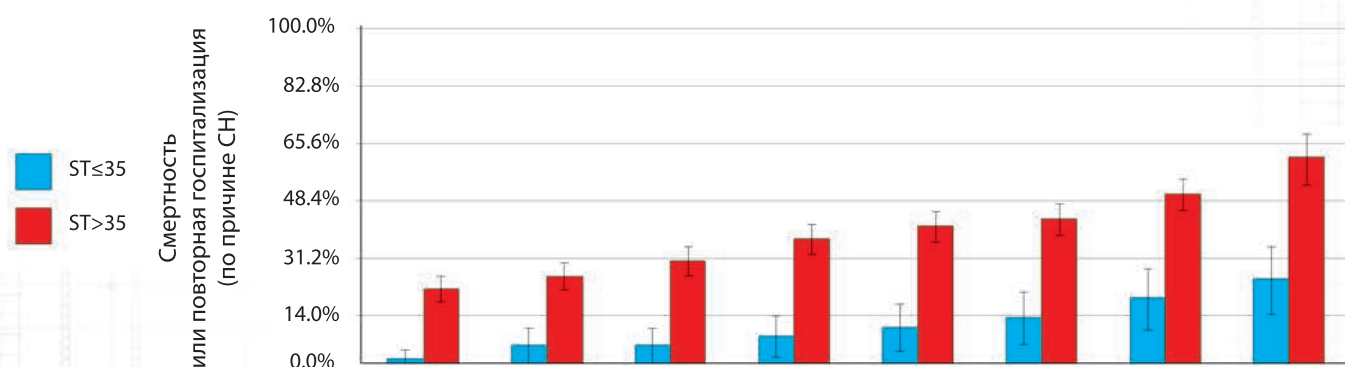


ST2 – новейший маркер, использующийся для прогнозирования и стратификации риска развития сердечной недостаточности (СН), прогнозирования неблагоприятных исходов и смерти пациентов с подтвержденным диагнозом СН, развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в будущем в популяции в целом, а также для мониторинга и подбора наиболее эффективной терапии больных с СН. ST2 экспрессируется в сердце в ответ на патологические изменения, вызванные хроническими заболеваниями и/или острыми повреждениями. Он отражает ремоделирование желудочков и фиброз сердца.

ST2 ВХОДИТ В НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СН КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ США (2013 ACC/AHA GUIDELINE), ЕВРОПЫ (2016 ESC GUIDELINE), КИТАЯ (2014), ВЬЕТНАМА И ТАЙВАНИ (2015).



Относительный риск повторной госпитализации или смертности больных СН в течение 30 дней и более с момента выписки из стационара в зависимости от уровня ST2



Период наблюдения	30 Дней	60 Дней	90 Дней	120 Дней	180 Дней	240 Дней	270 Дней	365 Дней
ST2≤35 нг/мл	1.3%	5.3%	5.3%	8.0%	10.7%	13.6%	19.4%	25.1%
ST2>35 нг/мл	22.0%	25.8%	30.4%	37.0%	40.7%	42.8%	50.2%	61.2%
Относительный риск ST2>35	16.9%	4.9%	5.7%	4.6%	3.8%	3.1%	2.6%	2.4%

Применение ST2 на практике

ОСН	ХСН
В момент госпитализации (опционально) При выписке (обязательно) Далее при каждом визите к кардиологу	1 раз в 3–4 месяца или при каждом визите к кардиологу



ЗАО «БиоХимМак» предлагает уникальные тест-системы для определения ST2 производства Critical Diagnostics (США):

- Высокочувствительный тест Presage ST2 — количественное определение концентрации ST2 методом ИФА.
- Тест Aspect-LF ST2 — качественный тест для измерения ST2 в цельной капиллярной крови.
- ASPECT Plus — уникальный экспресс-анализатор, не имеющий аналогов на мировом рынке.

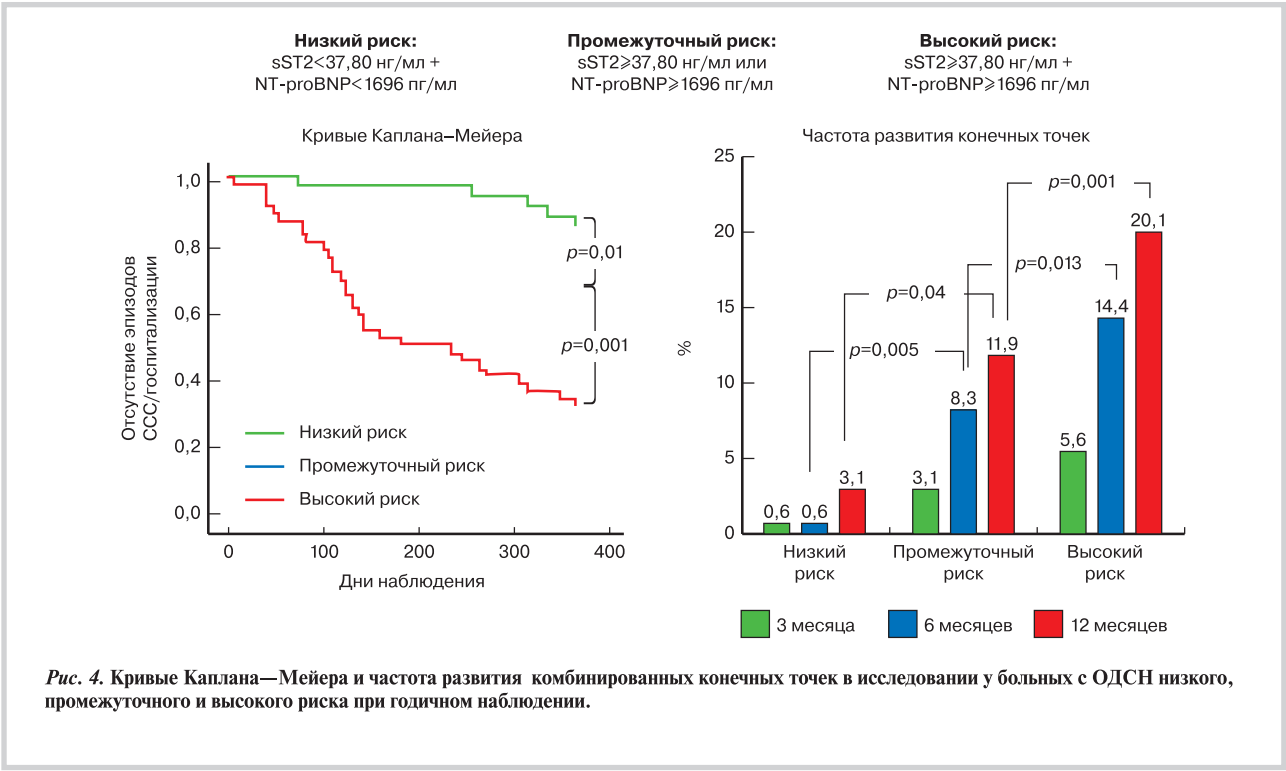
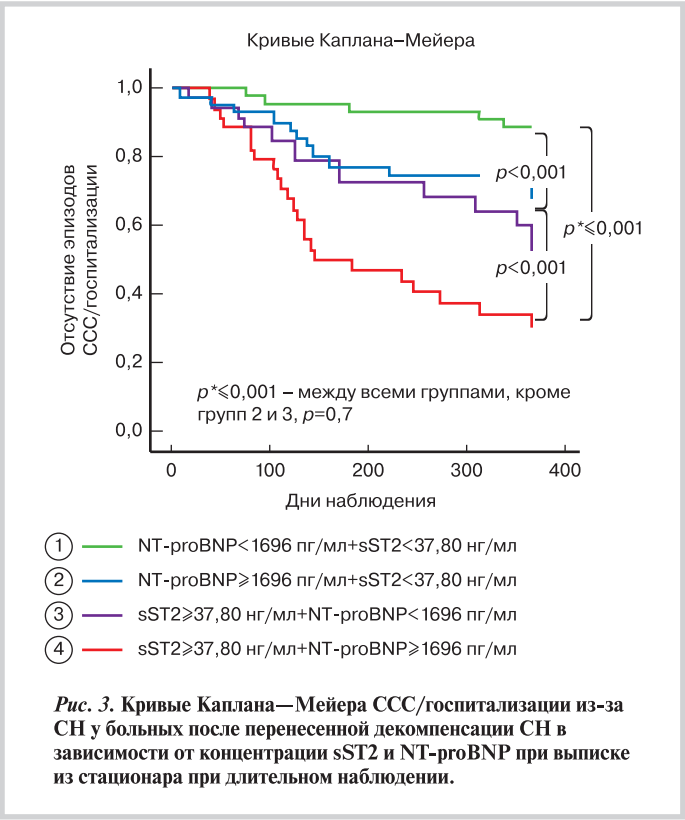
Простой в использовании иммунохроматографический тест латерального типа позволяет количественно определить ST2 в плазме человека (с ЭДТА) в течение 20 минут. Качество получаемых результатов сопоставимо с ИФА-методикой.



ЗАО «БиоХимМак» / 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект д. 29, к. 1/
телефон (495) 647-27-40, 663-94-69 / факс (495) 663-94-69 /
e-mail: info@biochemmack.ru / www.biochemmack.ru

Реклама

Рисунки к ст. Скворцова А.А. и соавт. «Определение концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа расширяет возможности в стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности»





Ксарелто®: доверие, основанное на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике¹⁻³

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 23 миллионов пациентов^{4,5}
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире⁶

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

КСАРЕЛТО®

Международное непатентованное название: ривароксабан.
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микронизированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридином – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика венозной тромбозной болезни (ВТЗ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическому оперативному вмешательству на нижних конечностях (для таблеток 10 мг);
- для профилактики инсульта и системной тромбозной болезни у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НОГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы);

Дополнительно для таблеток 2,5 мг: цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злока-

чественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга).

СОСТОРОЖНОСТЬ:

- при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе);
- при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови;
- при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования;
- у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антигемостатические средства);
- у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.

Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг: Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышение активности «печеночных» трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровоизлияние, кровотечение, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 01.06.2016; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 08.06.2015; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 01.06.2016.

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Литература: 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. 2. Camm J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv466. 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban. Clin. Cardiol. 2015; 38(2): 63–8. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 5. Calculation based on IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales June 2016. 6. IMS MIDAS, Database: Monthly Sales June 2016.

L.RU.MKT.GM.12.2016.0990

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru



Рисунки к статье Веселовой Т.Н. и соавт. «Компьютерная томография в оценке состояния атеросклеротических бляшек коронарных артерий при сравнении с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием»

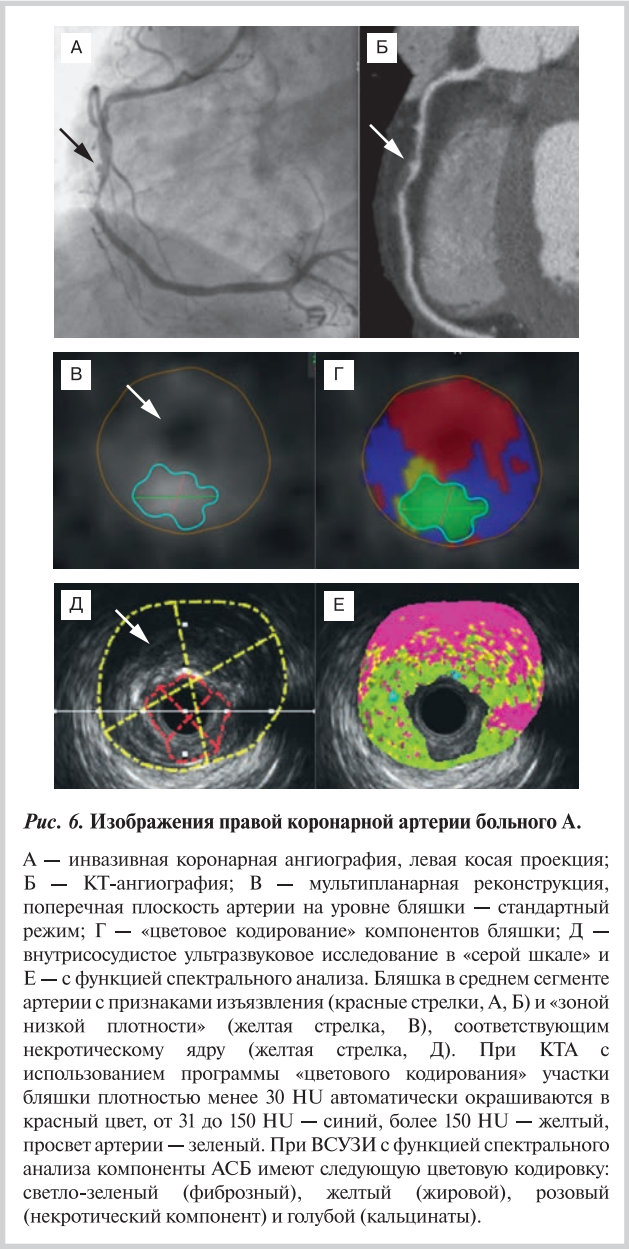
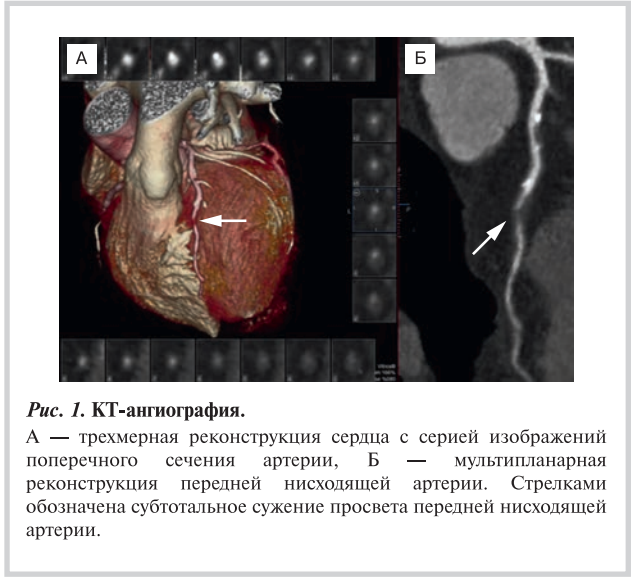


Рисунок к статье Акбалаевой Б.А. и соавт. «Ишемическая болезнь сердца: в центре внимания острый инфаркт миокарда правого желудочка»

