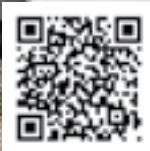


КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№4, 2016

Том XI



ISSN 2077-6764

АРИФОН® РЕТАРД

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 МГ – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ



24-ЧАСОВОЙ
КОНТРОЛЬ АД^{1,2}



КАРДИОПРОТЕКЦИЯ^{5,7}



МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ
НЕЙТРАЛЬНОСТЬ³



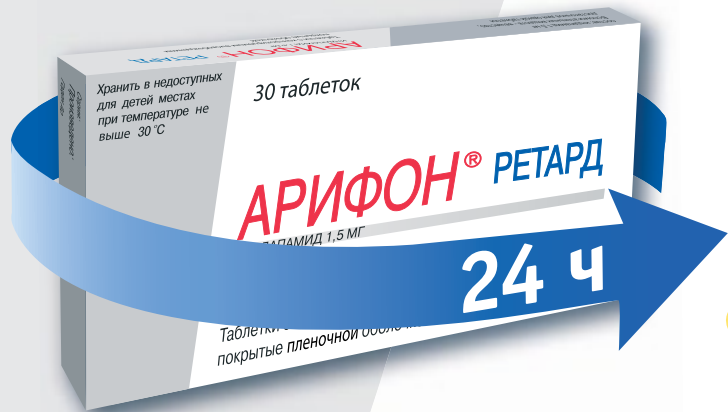
ЗАЩИТА ОТ ИНСУЛЬТА^{5,6}



УМЕНЬШЕНИЕ
МИКРОАЛБУМИНУРИИ⁸



БЕЗОПАСЕН
ДЛЯ УРОВНЯ КАЛИЯ⁹



**УСИЛИВАЕТ
ЛЮБУЮ
АГ-ТЕРАПИЮ⁴**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата АРИФОН® РЕТАРД

Состав*: Арифон® Ретард: одна таблетка содержит Индапамида 1,5 мг. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу.
Показания к применению*: Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы***: Внутрь одна таблетка в сутки, желательно утром. Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин): Арифон® ретард противопоказан. Пожилые пациенты: У пожилых пациентов следует контролировать плазменный уровень креатинина с учетом возраста, массы тела и пола. Дети до 18 лет: не рекомендуются. **Противопоказания***: Повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфонамида или к любому из вспомогательных веществ, тяжелая почечная недостаточность, печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени, гипокалиемия. **Особые указания***: **Нарушения функции печени**: При развитии печеночной энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить. **Фоточувствительность**: В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. Не рекомендуется больным с непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Водно-электролитный баланс**: Содержание ионов натрия в плазме крови: до начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. **Содержание ионов калия в плазме крови**: Необходимо избегать риска развития гипокалиемии у больных следующих категорий: пожилого возраста, ослабленных или получающих сочетанную медикаментозную терапию с другими антиаритмическими препаратами и препаратами, которые могут увеличить интервал QT, больных с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. **Содержание кальция в плазме крови**: Следует отменить прием диуретических препаратов перед исследованием функции паращитовидных желез. **Мочевая кислота**: У больных подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Диуретические препараты и функция почек: Следует учитывать, что в начале лечения у больных может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. **Сахарный диабет**: следует применять с осторожностью; необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом. **Спортсмены**: Активное вещество, входящее в состав препарата, может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами***: Нежелательное сочетание лекарственных веществ: препараты лития. **Сочетание препаратов, требующее особого внимания**: Препараты, способные вызывать аритмию типа «пируэт»: антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), антиаритмические препараты III класса (амодарон, соталол, дофетилид, ибутирид), некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, шизамезазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульприд, сультоприд, тиаприд), бутифороны (дроперидол, галоперидол), другие: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (в/в), галофантин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин,

астемизол, витаминки (в/в), нестероидные противовоспалительные препараты (при системном назначении), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы салицилатов (>3 г/сутки), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), другие препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника, баклофен, сердечные гликозиды. **Сочетание препаратов, требующее внимания**: калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен), метформин, йодсодержащие контрастные вещества, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), соли кальция, циклоспорин, такролимус, кортикостероидные препараты, тетракозактид (при системном назначении). **Беременность***: В период беременности не следует назначать диуретические препараты. Нельзя использовать эти препараты для лечения физиологических отеков при беременности. **Период кормления грудью***: Не рекомендуется назначать кормящим матерям. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций***: у некоторых людей в ответ на снижение артериального давления могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. **Побочные эффекты***: Часто: макулопалупезная сыпь. Нечасто: рвота, геморрагический васкулит. Редко: астения, головная боль, парестезии, вертиго, тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта. Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, аритмия, выраженное снижение АД, панкреатит, почечная недостаточность, нарушение функции печени, ангионевротический отек и/или крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, гиперкальциемия. Неучтенной частоты: обморок, аритмия типа «пируэт», печеночная энцефалопатия в случае печеночной недостаточности, гепатит, у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания, фоточувствительность, увеличение QT-интервала на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности «печеночных» трансаминаз, снижение содержания калия и развитие гипокалиемии, гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, дегидратацией и ортостатической гипотензией. **Предостережение***: Индапамид даже в очень высоких дозах не оказывает токсического действия. **Свойства***: Индапамид относится к производным сульфонамида с индолным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Не влияет на показатели обмена липидов и углеводов. **Форма выпуска***: Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Al). По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Упаковка для стационаров: По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Al). По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Al). По 10 блистеров в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку информационную.

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

1. Jaillon P, Asmar R. And the Investigators of the 32-h ABPM study. J Hypertens. 2001; 19 (suppl 2):S234. 2. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Am J Hypertension. 2006; 19:113–121. 3. Ambrosioni E, Safar M, Degautec J-P, et al. J Hypertens. 1998; 16: 1677–1684. 4. Akram J, Sheikh UE, Mahmood M, Donnelly R. Cur Med Res Opin. 2007; 23:2929–2936. 5. Gaciong Z, Symonides B. Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11:2579–2597. 6. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. N Engl J Med. 2008; 358:1887–1898. 7. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. J Hypertens. 2000; 18:1465–1475. 8. Marre M, Garcia J, Kokot F, et al. J Hypertens. 2004; 22:1613–1622. EDIPSO 11 FL 1013 VA – This document is intended only for the use of Servier representatives. 9. Недорога С.В., Сердце, 2007, Том 6 №3

Регистрационный номер П № 015249/01



Представительство АО «Лаборатории Сервье» (Франция). 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01, www.servier.ru.

На правах рекламы

Кардиологический
Вестник
Kardiologicheskij
Vestnik

№ 4' 2016

Том XI

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Включен в перечень ВАК
и рекомендован для публикации
основных научных результатов
диссертаций на соискание ученой
степени доктора и кандидата наук.

Представлен в Российском
индексе научного цитирования.
Двухлетний импакт фактор
РИНЦ (2015 г.) – 0.867

Зарегистрирован
в Государственном комитете
Российской Федерации
по печати
Рег. номер: ПИ № ФС 77–24371.
Периодичность издания –
4 раза в год
Тираж 5 тыс. экз.

Научное производственно-
практическое издание.
Согласно рекомендациям
Роскомнадзора выпуск
и распространение данного
производственно-практического
издания допускается
без размещения знака
информационной продукции.

Распространяется бесплатно в
медицинских учреждениях и на
образовательных мероприятиях
для всех заинтересованных лиц.
Рекомендуемая стоимость по
подписке 200 рублей.
Подписной индекс
«Пресса России»: 29573

Издатель ООО «ИнтерМедсервис»
e-mail: kardiiovestnik@cardioweb.ru

Адрес редакции:
121552, Москва,
3-я Черепковская, 15 а
Тел.: +7 (495) 414-67-71
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Editorial address:
121552, Russian Federation, Moscow,
3-rd Cherepkovskaya, 15 a.
phone: +7(495)414-67-71
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Адрес для подачи статей
vestnik@cardioweb.ru

Отпечатано:

«Комплект Сервис»

123376, г. Москва, ул.
Дружинниковская, д. 15

Полная или частичная
публикация материалов,
размещенных в журнале или
на сайте, допускается только
с письменного разрешения
редакции

Подписано в печать 19.10.2016 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Ю.Е. Ефремова (Москва, Россия) *к.м.н.*

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

Yu.E. Efremova (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.С. Акчурин (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

А.С. Галявич (Казань, Россия) *Член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.*

С.П. Голицын (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.И. Капелько (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.С. Карпов (Томск, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

Ю.А. Карпов (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.В. Кухарчук (Москва, Россия) *Член-корр. РАН, профессор, д.м.н.*

И.В. Медведева (Тюмень, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

Л.В. Розенштраух (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

А.Н. Самко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.Б. Сергиенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Е.В. Ощепкова (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

С.Н. Терещенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

С.К. Терновой (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

В.Н. Титов (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.А. Ткачук (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

И.Е. Чазова (Москва, Россия) *Член-корр. РАН, профессор, д.м.н.*

В.П. Ширинский (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

L.V. Rozenshtrauh (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.N. Titov (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения) *Академик НАН, профессор, д.м.н.*

В.А. Азизов (Баку, Азербайджан) *Профессор, д.м.н.*

О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия) *Профессор, д.м.н.*

П.Я. Довгалецкий (Саратов, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Н. Закирова (Уфа, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан) *Профессор, д.м.н.*

В.З. Ланкин (Москва, Россия) *Профессор, д.б.н.*

В.П. Масенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Г. Мрочек (Минск, Белоруссия) *Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.*

Ю.П. Никитин (Новосибирск, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

М.Ю. Огарков (Кемерово, Россия) *Профессор, д.м.н.*

О.Д. Остроумова (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Ю. Постнов (Москва, Россия) *Д.м.н.*

А.Н. Рогоза (Москва, Россия) *Профессор, д.б.н.*

В.Н. Смирнов (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

С.В. Шлык (Ростов-на-Дону, Россия) *Профессор, д.м.н.*

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia)

A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

V.Z. Lankin (Moscow, Russia)

V.P. Masenko (Moscow, Russia)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia)

M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia)

O.D. Ostroumova (Moscow, Russia)

A.Yu. Postnov (Moscow, Russia)

A.N. Rogoza (Moscow, Russia)

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

3

ВВЕДЕНИЕ

4

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХТЭЛГ, МЕСТО В КЛИНИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ

4

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОГНОЗ

6

3. ФАКТОРЫ РИСКА

6

4. ПАТОГЕНЕЗ И МОРФОЛОГИЯ

7

5. ДИАГНОСТИКА

8

6. ЛЕЧЕНИЕ

15

7. ТРЕБОВАНИЯ К ЭКСПЕРТНОМУ ЦЕНТРУ ПО ПРОБЛЕМЕ ХТЭЛГ

23

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В., Терещенко С.Н.

КОМОРБИДНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ХСН)

24

Д.И. Даренский, М.Г. Митрошкин, Р.В. Атанесян, Г.Н. Бакашвили, В.В. Грамович, Е.А. Жарова, Ю.Г. Матчин

СРАВНЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОМЕНТАЛЬНОГО И ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВОВ КРОВотоКА ПРИ ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ СТЕНОЗОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

32

Е.В. Долгова, А.А. Федорович, Т.В. Мартынюк, А.Н. Рогоза, И.Е. Чазова

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИКРОСУДИСТОГО РУСЛА КОЖИ У БОЛЬНЫХ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СИЛДЕНАФИЛОМ ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ

42

В.Н. Титов, А.В. Якименко, М.Ю. Котловский, А.В. Ариповский, Г.П. Смирнов, П.П. Малышев

ПОЗИЦИОННЫЕ ИЗОМЕРЫ ПАЛЬМИТИНОВЫХ, ОЛЕИНОВЫХ ТРИГЛИЦЕРИДОВ, ЛИПОЛИЗ, АПОЕ/В-100 ЛИГАНД, ПОГЛОЩЕНИЕ КЛЕТКАМИ ЛИПОПРОТЕИНОВ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И ДЕЙСТВИЕ СТАТИНОВ

50

ОБЗОР

Е.В. Блинова, Т.А. Сахнова

ЭКГ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

60

А.В. Максименко, Р.Ш. Бибилашвили

КОНФОРМАЦИОННЫЕ ЭФФЕКТЫ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА 3D МОДЕЛИ БЫЧЬЕЙ ТСТИКУЛЯРНОЙ ГИАЛУРОНИДАЗЫ С ХОНДРОИТИНСУЛЬФАТНЫМ И ГЕПАРИНОВЫМ ЛИГАНДАМИ

68

М.А. Синьков, Н.А. Кочергин, К.М. Ваккосов, О.Ю. Богданов, В.И. Ганюков

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДИКИ ИЗМЕРЕНИЯ ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВотоКА ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ТАНДЕМНЫХ СТЕНОЗОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, ПРИМЕР КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ)

74

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

80

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

82

CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

3

INTRODUCTION

4

1. DEFINITION OF STEPH, CLINICAL CLASSIFICATION'S LOCALE

4

2. EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSIS

6

3. RISK FACTORS

6

4. PATHOGENESIS AND MORPHOLOGY

7

5. DIAGNOSIS

8

6. TREATMENT

15

7. STEPH EXPERT REFERRAL CENTRE'S REQUIREMENTS

23

ORIGINAL ARTICLES

Lazareva N.V., Oshchepkova E.V., Tereschenko S.N.

COMORBIDITY IN PATIENTS WITH HEART FAILURE (HEART FAILURE ACCORDING THE REGISTER)

24

D.I. Darenkiy, M.G. Mitroshkin, R.V. Atanesyan, G.N. Bakashvili, V.V. Gramovich, E.A. Zharova, Y.G. Matchin

COMPARISON OF INSTANTANEOUS WAVE-FREE RATIO AND FRACTIONAL FLOW RESERVE SAFETY IN THE ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF CORONARY ARTERY STENOSES IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY ARTERY DISEASE

32

E.V. Dolgova, A.A. Fedorovich, T.V. Martynyuk, A.A. Rogoza, I.E. Chazova

FEATURES OF CUTANEOUS MICROCIRCULATORY BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ON SILDENAFIL THERAPY ASSESSED BY LASER DOPPLER FLOWMETRY

42

V.N. Titov, A.V. Yakimenko, M.Yu Kotlovsky, A.V. Aripovsky, G.P. Smirnov, P.P. Malyshev

POSITIONAL ISOMERS OF PALMITIC AND OLEIC TRIGLYCERIDES, LIPOLYSIS, APOE/B-100 LIGAND, THE UPTAKE OF VERY LOW DENSITY LIPOPROTEINS BY ELLS UNDER THE EFFECT OF STATINS

50

REVIEW

E.V. Blinova, T.A. Sakhnova

ECG IN ATRIAL FIBRILLATION: MODERN POSSIBILITIES AND PERSPECTIVES

60

A.V. Maksimenko, R.S. Beabealashvili

CONFORMATIONAL EFFECTS OF MOLECULAR DOCKING FOR 3D BOVINE TESTICULAR HYALURONIDASE MODEL WITH CHONDROITIN SULFATE AND HEPARIN LIGANDS

68

M. Sinkov, N. Kotchergin, K. Vakkosov, O. Bogdanov, V. Ganyukov

POSSIBILITIES TECHNIQUES OF MEASUREMENT OF FRACTIONAL FLOWRESERVE IN DETERMINING THE HEMODYNAMIC SIGNIFICANCE OF THE TANDEM CORONARY LESIONS (REVIEW OF THE LITERATURE, AN EXAMPLE OF CLINICAL USE)

74

INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

80

INSTRUCTION FOR AUTHORS

82

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Разработаны экспертами Российского медицинского общества
по артериальной гипертонии

Утверждены на заседании Российского Медицинского Общества
по артериальной гипертонии 11 декабря 2015 года и профильной комиссии
по кардиологии 25 ноября 2015 года

Москва, 2016

CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

Designed by experts of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension
Approved at the meeting of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension
December 11, 2015 and the profile commission of Cardiology November 25, 2015

Moscow, 2016

Состав рабочей группы / The working group:

Председатель: член-корр. РАН, д.м.н., проф. Чазова Ирина Евгеньевна, Москва /
The Chairman: Corresponding Member. Russian Academy of Sciences, prof. Chazova Irina Evgen'evna, Moscow

Зам. председателя: д.м.н. Мартынюк Тамила Витальевна, Москва /

Deputy. Chairman: MD Martynyuk Tamila Vital'evna, Moscow

Акад. РАН, д.м.н., проф. Акчурин Ренат Сулейманович, Москва /
Academician, Ph.D., Professor Akchurin Renat Suleimanovich, Moscow

Д.м.н., проф. Чернявский Александр Михайлович, Новосибирск /
MD, Professor Chernyavskiy Aleksandr Mikhailovich, Novosibirsk

К.м.н. Мершин Кирилл Вячеславович, Москва / PhD Mershin Kirill Vyacheslavovich, Moscow

К.м.н. Данилов Николай Михайлович, Москва / PhD Danilov Nikolai Mikhailovich, Moscow

Д.м.н., проф. Матчин Юрий Георгиевич, Москва / MD, Professor Matchin Yuriy Georgievich, Moscow

Драненко Наталья Юрьевна, Симферополь / Dranenko Natalia Yurievna, Simferopol

Захарова Марина Александровна, Симферополь / Zakharova Marina Alexandrovna, Simferopol

Иофин Александр Ильич, Екатеринбург / Iofin Aleksander Ilyich, Ekaterinburg

Косолапова Вера Ивановна, Курган / Kosolapova Vera Ivanovna, Kurgan

Калимуллина Гульнара Хасановна, Казань / Kalimullina Gulnara Hasanovna, Kazan

Лукьянчикова Вера Филипповна, Хабаровск / Lukuanchikova Vera Filippovna, Khabarovsk

Филиппов Евгений Владимирович, Рязань / Filippov Evgeniy Vladimirovich, Ryazan

ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени в нашей стране отсутствовали Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) – редкого тяжелого, но потенциально излечимого заболевания, которое при отсутствии необходимого лечения имеет крайне неблагоприятный прогноз. Основной задачей при подготовке данного документа явилось обобщение и анализ данных современных регистров, многоцентровых рандомизированных клинических исследований, национальных и международных руководств и консенсусных документов, опубликованных за последние годы, с целью оптимизации диагностического процесса и лечения данной категории больных.

Предложенный документ базируется на Национальных рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии 2013г., рекомендациях по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии, одобренных Европейским обществом кардиологов в 2014 г., а также рекомендациях

по диагностике и лечению легочной гипертензии, принятых Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом в 2015 году. При этом учтены национальные особенности в подходах к обследованию и лечению пациентов.

Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХТЭЛГ призваны улучшить раннюю диагностику этой тяжелой патологии, своевременно выявить операбельных пациентов и выбрать оптимальную лечебную стратегию. Практическое руководство предназначено для широкого спектра специалистов, в поле зрения которых могут попасть такие больные – терапевтов, кардиологов, пульмонологов, ревматологов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов, кардиохирургов, врачей общей практики.

В предложенных рекомендациях диагностические и лечебные мероприятия различаются по классу рекомендаций и уровню доказательности (табл. 1).

Таблица 1. Классы и уровни рекомендаций

Класс рекомендаций	
Класс I	Доказательства и/или единое мнение, что диагностическая процедура или вид лечения являются эффективными и полезными
Класс II	Противоречивые данные и мнения об эффективности/ пользе лечения
Класс II a	Соотношение данных/ мнений в пользу эффективности/ пользы лечения
Класс II b	Соотношение данных/ мнений в отношении эффективности/ пользы не совсем установлены
Класс III	Данные или единое мнение, что лечение/ процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным
Уровни доказательности	
Уровень A	Данные получены по результатам множества рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
Уровень B	Данные получены по результатам 1-го рандомизированного исследования или масштабных исследований с неопределенными результатами
Уровень C	Единое мнение экспертов и/или небольшие неконтролируемые исследования, ретроспективные исследования, регистры

ГЛАВА 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХТЭЛГ, МЕСТО В КЛИНИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – прекапиллярная форма легочной гипертензии, при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий, а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности.

ХТЭЛГ является уникальной формой легочной гипертензии (ЛГ), поскольку она потенциально излечима с помощью хирургического лечения.

Диагностическими критериями ХТЭЛГ являются:

- *критерии прекапиллярной ЛГ*: среднее давление в легочной артерии (ДЛА_{ср.}) ≥ 25 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС); давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст.;

- величина легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) >2 ЕД. по Вуду (*все гемодинамические параметры должны измеряться в покое*);

- наличие хронических/ организованных тромбов/ эмболов в легочных артериях эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные лёгочные артерии);

- эффективная антикоагулянтная терапия на протяжении не менее чем 3 месяцев **в лечебных дозировках**.

В современной клинической классификации ЛГ, созданной с целью стандартизации диагностических и лечебных мероприятий на основании сходства патогенетических и клинических особенностей, подходов к диагностике и лечению, выделяется пять категорий или групп ЛГ. ХТЭЛГ, наряду с другими обструкциями легочной артерии (опухоли, сосудистые аномалии, эмболы), относится к группе IV (табл. 2).

Таблица 2. Клиническая классификация легочной гипертензии

I. Легочная артериальная гипертензия
1.1. Идиопатическая
1.2. Наследуемая
1.2.1. BMPR2
1.2.2. Другие
1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
1.4. Ассоциированная с :
1.4.1. системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ)
1.4.2. ВИЧ-инфекцией
1.4.3. портальной гипертензией
1.4.4. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)
1.4.5. шистосомозом
1'. Легочная вено-окклюзионная болезнь/и/или легочный капиллярный гемангиоматоз
1'.1. Идиопатическая
1'.2. Наследуемая
1'.2.1 EIF2AK4
1'.2.2 Другие
1'.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
1'.4. Ассоциированная с:
1'.4.1. СЗСТ
1'.4.2. ВИЧ
1''. Стойкая легочная гипертензия новорожденных
II. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца
2.1. Систолическая дисфункция левого желудочка
2.2. Диастолическая дисфункция левого желудочка
2.3. Клапанные пороки
2.4. Врожденная/приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта левого желудочка
III. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии
3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
3.2. Интерстициальные заболевания легких
3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
3.4. Нарушения дыхания во время сна
3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции
3.6. Высокогорная ЛГ
3.7. Пороки развития легких
IV. Хроническая тромбозмболическая ЛГ
4.1. Хроническая тромбозмболия в систему легочной артерии
4.2. Другие обструкции легочной артерии:
4.2.1. Ангиосаркома
4.2.2. Другие внутрисосудистые опухоли
4.2.3. Артериит
4.2.4. Врожденные аномалии (стенозы легочной артерии)
4.2.5. Паразитарные заболевания
V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза
5.1. Гематологические заболевания:
Хроническая гемолитическая анемия
Миелопролиферативные заболевания
Спленэктомия

Таблица 2. Клиническая классификация легочной гипертензии

5.2. Системные нарушения

Саркоидоз
Легочный гистиоцитоз
Лимфангиолейомиоматоз
Нейрофиброматоз
Васкулиты

5.3. Метаболические нарушения

Гликогенозы
Болезнь Гоше
Дисфункция щитовидной железы

5.4. Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, шистосомоз, сегментарная ЛГ

ГЛАВА 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОГНОЗ

Точные эпидемиологические данные о распространенности ХТЭЛГ как в нашей стране, так и в мире, в настоящее время отсутствуют. По данным зарубежных наблюдений, среди всех форм ЛГ на долю пациентов с ХТЭЛГ приходится всего 1,5-3%.

ХТЭЛГ является отдаленным осложнением острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с частотой развития 0,1-9,1% в течение первых двух лет после перенесенного эпизода. Предполагается, что истинная распространенность ХТЭЛГ может быть значительно выше. У 50-60% больных с ХТЭЛГ в анамнезе отсутствуют данные о перенесенной острой ТЭЛА или тромбозе глубоких вен нижних конечностей, что затрудняет своевременную диагностику заболевания и оценку истинной заболеваемости и распространенности. В большинстве исследований частота развития ХТЭЛГ оценивалась в течение первых 12-24 мес. после перенесенной острой ТЭЛА,

хотя дебют заболевания может быть отсрочен на многие годы вследствие постепенного развития дистальной васкулопатии.

Диагноз ХТЭЛГ чаще устанавливается в возрасте 45-60 лет. Средний возраст российских пациентов на момент установления диагноза по данным Национального регистра составляет $45,8 \pm 13,7$ лет. Считается, что распространенность патологии в популяции среди женщин и мужчин равномерная. У детей данная патология встречается редко.

При отсутствии лечения прогноз ХТЭЛГ неблагоприятный и зависит от степени ЛГ. По данным зарубежных исследований десятилетняя выживаемость больных с неоперабельной ХТЭЛГ при среднем давлении в легочной артерии (ДЛАСр.) в диапазоне 31-40 мм рт. ст. составляет 50%; при ДЛАСр. от 41 до 50 мм рт. ст. – 20%; при ДЛАСр. более 50 мм рт. ст. – 5%.

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА

Распространенность венозных тромбозов достаточно высока, и риск возникновения острого венозного тромбоза в течение жизни человека достигает 5%. Острая ТЭЛА является несомненным триггером развития и прогрессирования ХТЭЛГ, однако анамнестические указания на перенесенный эпизод имеются менее чем у половины пациентов с верифицированным диагнозом. Поэтому в зарубежных исследованиях тщательно изучались факторы, ассоциированные с развитием ХТЭЛГ. Это демографические особенности, специфические особенности перенесенной острой ТЭЛА, профиль сопутствующей патологии и маркеры наследственной тромбофилии.

К независимым факторам риска развития ХТЭЛГ относятся: перенесенная спленэктомия, вентрикуло-венозные шунты для лечения гидроцефалии, установка центральных внутривенных катетеров или электродов ЭКС, заместительная терапия гормонами щитовидной железы, онкологические и хронические воспалительные заболевания (табл. 3).

В крови у больных ХТЭЛГ чаще выявляется волчаночный антикоагулянт (10% больных), антифосфолипидные антитела и/или волчаночный антикоагулянт (20%). Повышенную активность фактора VIII – белка, ассоциированного с развитием венозных тромбозов, обнаруживают у 39% больных ХТЭЛГ. Для пациентов с ХТЭЛГ характерно наличие II, III или IV груп-

пы крови, при которых, как правило, выявляются повышенные уровни фактора Виллебранда и фактора VIII. Нарушения фибринолиза не характерны. Если традиционными факторами риска венозных тромбозов являются дефицит антитромбина III, протеина С и S, дефицит фактора V и плазминогена, то при изучении указанных факторов у больных с ХТЭЛГ по сравнению с пациентами с ИЛГ и здоровыми добровольцами различий между группами выявить не удалось.

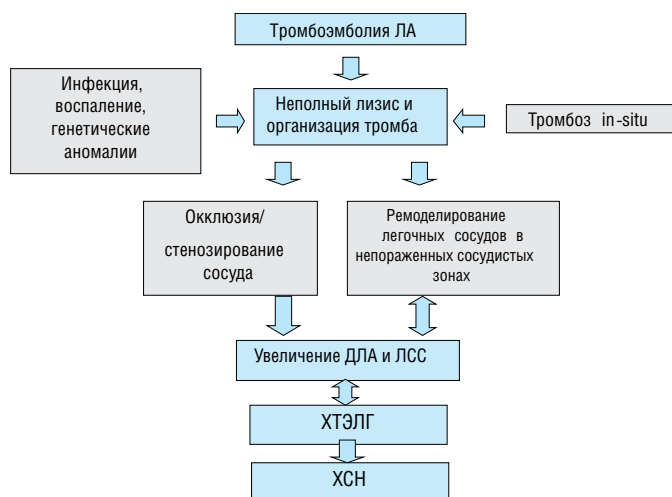
При анализе факторов риска развития ХТЭЛГ в период диагностики острой ТЭЛА в качестве предикторов формирования ЛГ выступали: молодой возраст пациентов и крупный дефект перфузии по данным сцинтиграфии легких в период острой ТЭЛА. При этом наследственная тромбофилия или анамнестические указания на перенесенный венозный тромбоз не были связаны с формированием ХТЭЛГ. Недостаточная антикоагулянтная терапия, большая масса тромботических масс, остаточные тромбы и рецидивы ТЭЛА вносят вклад в развитие ХТЭЛГ. Однако при изучении независимых предикторов ХТЭЛГ спустя 12 мес. после перенесенной ТЭЛА вид терапии в период острой ТЭЛА (тромболитики или гепарины) не сказывался на частоте возникновения заболевания в последующие годы.

Таблица 3. Факторы риска ХТЭЛГ

<p>Заболевания и состояния, ассоциированные с ХТЭЛГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • спленэктомия • вентрикуло-предсердные шунты (для лечения гидроцефалии) • центральные внутривенные катетеры и электроды ЭКС • хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника) • онкологические заболевания • заместительная гормональная терапия при гипотиреозе 	<p>Факторы риска развития ХТЭЛГ, выявленные в период диагностики острой ТЭЛА:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Молодой возраст • Перенесенная ТЭЛА • Идиопатическая ТЭЛА (отсутствие провоцирующих факторов) • Крупный дефект перфузии • Повторная ТЭЛА
<p>Факторы риска, выявленные в период диагностики ХТЭЛГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Группа крови II,III,IV • Тромбофилия • Крупный дефект перфузии 	<p>Плазменные факторы риска, ассоциированные с ХТЭЛГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • антифосфолипидный синдром • гемоглобинопатии • мутации фактора V • повышенные уровни фактора VIII • повышенные уровни липопротеина (a)

ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕЗ И МОРФОЛОГИЯ

Рисунок 1. Патогенез хронической тромбоэмболической легочной гипертензии



Сложный и комплексный патогенез ХТЭЛГ до настоящего времени остается не до конца изученным. При исследовании возможного генетического субстрата не выявлено специфических мутаций, ответственных за развитие заболевания. Основой патобиологических процессов является формирование тромботических масс, не подвергшихся лизису, которые позднее фиброзируются, что приводит к механической обструкции крупных и средних ветвей легочных артерий (рис. 1). Начальное повышение давления в легочной артерии (ДЛА) вызывает развитие вторичных сосудистых изменений. Ремоделирование микроциркуляторного русла легких способствует прогрессированию ЛГ даже при отсутствии повторных тромбоэмболических событий. Финалом заболевания, как и при других формах ЛГ, становится тяжелая дисфункция правого желудочка (ПЖ) и сердечная недостаточность.

Считается, что ТЭЛА представляет собой острый эпизод с очевидным обратимым течением в случае эффективного тромболизиса. Однако в ходе проспективного наблюдения за пациентами, перенесшими острую ТЭЛА, при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии и компьютерной томографии (КТ) легких обнаруживаются значительные нарушения пер-

фузии у 57% и 52% больных, соответственно. При проведении скрининга ХТЭЛГ с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) у 2-44% пациентов выявляются признаки повышения ДЛА и/или перегрузки ПЖ. Спустя 12 мес. после перенесенной ТЭЛА заболевание чаще развивалось у больных с величиной систолического ДЛА, превышающей 50 мм рт. ст. в период острого эпизода. Если общая степень стенозирования легочного сосудистого русла достигает 50-60%, развивается ХТЭЛГ.

В отличие от острой ТЭЛА при ХТЭЛГ отсутствует линейная зависимость между степенью повышения ЛСС и выраженностью обструктивного поражения лёгочных сосудов. Морфологическим субстратом ХТЭЛГ также являются: генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстриктивных субстанций, вторичное тромбообразование, прогрессивное ремоделирование мелких лёгочных артерий и артериол.

Тромбоэмболии легочной артерии или тромбозы in situ могут возникать вследствие нарушений в каскаде свертывания крови, в том числе дисфункции эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Патология тромбоцитов и прокоагуляционные изменения могут играть потенциальную роль в формировании локальных тромбозов при ХТЭЛГ. В большинстве случаев остается неясным, являются ли тромбоз и дисфункция тромбоцитов причиной или следствием заболевания. Воспалительные инфильтраты, как правило, обнаруживаются в морфологическом материале, полученном при тромбэндартерэктоми. Частое выявление патологии иммунной системы, онкологических заболеваний, хронических инфекций указывает на участие в патогенезе ХТЭЛГ воспалительных и иммунных механизмов.

Изменения легочных артерий при ХТЭЛГ можно условно разделить на два компонента. Первый компонент включает изменения крупных сосудов до уровня субсегментарных ветвей. Патологические поражения представлены в виде организованных тромбов, плотно прикрепленных к сосудистой стенке легочных артерий эластического типа. Они могут полностью закрывать просвет или образовывать различные степени стеноза, сети и тяжи. Второй компонент – это изменения мелких легочных сосудов и микрососудистого русла. В неокклюзированных

областях может развиваться неотличимая от легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) артериопатия, включая формирование плексиформных поражений. Степень выраженности указанных компонентов может быть различной. Преобладание

изменений в крупных артериях свидетельствует о "классической" – технически операбельной форме ХТЭЛГ. Доминирование второго компонента характерно для дистальной формы заболевания, которая считается неоперабельной.

ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА

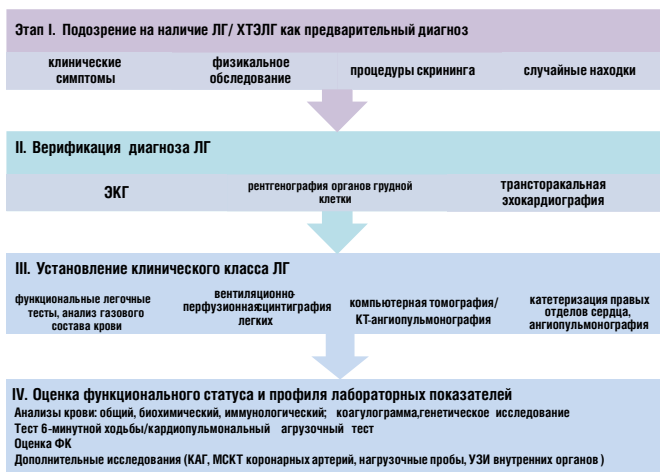
Стратегия диагностики ХТЭЛГ предполагает проведение комплексного обследования для установления диагноза ЛГ, подтверждения клинического класса IV, а также оценки функционального и гемодинамического статуса пациентов. Это важно для определения тактики лечения и, прежде всего, решения вопроса об операбельности. Целесообразно выделить следующие этапы диагностического и дифференциально-диагностического процесса (рис. 2):

Этап 1. Подозрение на наличие ЛГ/ХТЭЛГ как предварительный диагноз

Несмотря на то, что ХТЭЛГ чаще отмечается у пациентов среднего и пожилого возраста, заболевание встречается практически во всех возрастных группах. Поэтому у всех больных с ЛГ неясного генеза следует исключать тромбоэмболическую природу заболевания.

Средняя продолжительность времени от возникновения первых симптомов ХТЭЛГ до момента установления диагноза в экспертных центрах составляет около 14 месяцев. По данным Российского регистра, у пациентов с ХТЭЛГ диагноз устанавливается спустя 1,7 года после дебюта симптомов. Сложности ранней диагностики связаны с малой выраженностью и неспецифичностью клинических проявлений на начальных стадиях ХТЭЛГ. ХТЭЛГ следует подозревать у каждого пациента с симптомами и признаками ЛГ при наличии факторов риска ТЭЛА или перенесенного острого эпизода.

Рисунок 3. Диагностический алгоритм ХТЭЛГ



Клинические симптомы

Одышка при физических нагрузках является наиболее частой жалобой пациентов в дебюте заболевания. При ХТЭЛГ, как и при ЛАГ, может отмечаться спектр таких клинических симптомов, таких как одышка, слабость, повышенная утомляемость, боль в области сердца, головокружение и синкопальные состояния, кашель и кровохарканье. Считается, что отеки и кровохарканье чаще встречаются у пациентов с ХТЭЛГ, в то время как синкопе наиболее характерны для пациентов с идиопатической ЛГ. На позднем этапе течения заболевания на-

блюдаются признаки развернутой правожелудочковой сердечной недостаточности. Одышка инспираторного характера выражена в различной степени: от минимальной, возникающей при интенсивной нагрузке, до имеющей место в покое и при незначительных усилиях. По данным Российского регистра пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ она отмечается у 98% больных на момент установления диагноза ХТЭЛГ (табл. 4). Как правило, с течением болезни одышка прогрессивно нарастает. Приступов удушья обычно не наблюдается. Боль в груди у 28% пациентов с ХТЭЛГ обычно имеет неопределенный характер: давящая, ноющая, колющая, сжимающая; без четкого начала, продолжительностью от нескольких минут до суток. У ряда пациентов могут появляться ангинозные приступы, что может маскировать ишемическую болезнь сердца и даже острый инфаркт миокарда. У 10% с ХТЭЛГ отмечаются головокружение и обмороки, провоцируемые физической нагрузкой. Кашель отмечается у 38% больных с ХТЭЛГ, он связан как с застойными явлениями, так и с присоединением воспалительных изменений в легких. Кровохарканье наблюдается у 18% больных.

Таблица 4. Этап 1 Подозрение на наличие ЛГ (ХТЭЛГ-предварительный диагноз)

Клинические симптомы:	Физикальное обследование:
<ul style="list-style-type: none"> Одышка (98%), снижение толерантности к физическим нагрузкам Повышенная утомляемость Сердцебиения (36%) Пресинкопальные состояния, синкопе (10%) Боли в грудной клетке (28%) Кашель (38%)/кровохарканье (18%) Отеки голеней и стоп (46%) Гепатомегалия Асцит 	<ul style="list-style-type: none"> Признаки ЛГ Акцент (расщепление) 2 тона над легочной артерией / шумы / ритм галопа Цианоз – центральный / периферический Признаки ПЖ декомпенсации Расширение / пульсация шейных вен Асцит / гепатомегалия / иктеричность / периферические отеки Выраженный гепатодуоденальный рефлюкс Признаки, указывающие на ХТЭЛГ Признаки тромбозов вен н/к (ТЭЛА) Специфические шумы вследствие стенозирования крупных ЛА (30% больных)

Симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями
Ортопноэ и пароксизмальное нарастание одышки в ночные часы указывает на повышение венозного давления и застойные явления в малом круге кровообращения вследствие поражения левых отделов сердца. Артралгии, кожные проявления, лихорадка и другие симптомы заболеваний соединительной ткани указывают на связь одышки с этой патологией. Храп и ночное апноэ, связь одышки с нарушениями дыхания во время сна требует проведения полисомнографического исследования.

Симптомы прогрессирования заболевания

Отеки нижних конечностей, асцит, снижение аппетита, выраженная слабость свидетельствуют о дисфункции правого желудочка, нарастании степени трикуспидальной недостаточности. Для оценки динамики течения заболевания и эффективности проводимой терапии необходимо количественно

оценивать толерантность к физическим нагрузкам (функциональный класс, тест 6-минутной ходьбы).

Анамнестические сведения

Анамнестические сведения в большинстве случаев не позволяют идентифицировать тромбоэмболический генез ЛГ. Исходя из особенностей патогенеза заболевания и факторы риска. У многих больных прослеживается семейный анамнез внезапной смерти, сердечно-сосудистой патологии и повышенной склонности к тромбообразованию.

В острый период ТЭЛА можно заподозрить, что у больного ранее имела ХТЭЛГ, если регистрируются значительно повышенные цифры систолического давления в легочной артерии, обычно более 80 мм рт. ст. Более объективным доказательством перенесенной ТЭЛА становится совпадение по времени клиники тромбоза вен нижних конечностей и появления одышки. В ближайшие месяцы после ТЭЛА у больных можно выявить период, когда состояние остается стабильным и малосимптомным. Это связано с тем, что гипертрофия ПЖ позволяет сохранить хорошую переносимость физических нагрузок до момента развития прогрессирующего ремоделирования легочных сосудов. Практически единственным надежным доказательством перенесенной ТЭЛА могут стать данные перфузионной сцинтиграфии или компьютерной томографии легких, проведенной во время острого эпизода ТЭЛА.

При физикальном осмотре пациентов с ХТЭЛГ может определяться цианоз. При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности отмечаются набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. Характерными аускультативными признаками ЛГ являются акцент II тона над легочной артерией, pansistolический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грехема Стилла. При обнаружении патологических изменений, указывающих на наличие ЛГ, необходимо провести ряд инструментальных методов обследования.

Этап II. Верификация диагноза ЛГ

Электрокардиография (ЭКГ) выявляет признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка, дилатации и гипертрофии правого предсердия (p-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо.

Рентгенография органов грудной клетки позволяет уточнить этиологию ЛГ: выявить интерстициальные заболевания легких, приобретенные и врожденные пороки сердца, а также судить о тяжести ЛГ. Основными рентгенологическими признаками ЛГ являются выбухание ствола и левой ветви легочной артерии, которые формируют в прямой проекции II дугу по левому контуру сердца, расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца. У больных ХТЭЛГ можно выявить признаки, указывающие на наличие тромбов в крупных ветвях легочной артерии (ЛА) – расширение ствола и главных ветвей ЛА, симптом деформации и укорочения корня. Специфическим признаком является обеднение легочного рисунка в зоне нарушенного кровоснабжения.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) считается наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ, так как не только позволяет оценить уровень ДЛА, но и дает важную информацию о причине и осложнениях ЛГ. С помощью этого метода можно исключить поражения митрального, аортального клапанов, болезни миокарда, врожденные пороки сердца с шунтированием крови, приводящие к развитию ЛГ. К сожалению, метод не позволяет дифференцировать ХТЭЛГ от других форм прекапиллярной ЛГ. Исключение составляют

редкие случаи наличия массивных тромбов в стволе и основных ветвях ЛА в непосредственной близости от бифуркации. В таблице 4 представлены критерии вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ в зависимости от скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных признаков ЛГ.

Таблица 5. Вероятность ЛГ на основании ЭхоКГ-критериев

Скорость трикуспидальной регургитации	Наличие дополнительных признаков	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
≤ 2,8 м/сек. или не измеряется	Нет	Низкая
≤ 2,8 м/сек. или не измеряется	Да	Средняя
2,9-3,4	Нет	Высокая
2,9-3,4	Да	
>3,4	Не требуется	
Дополнительные ЭхоКГ-признаки ЛГ: • Отношение базального диаметра ПЖ/ЛЖ > 1 • Парадоксальное движение МЖП • Индекс эксцентricности ЛЖ > 1,1		• Время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ < 105 мс • Скорость легочной регургитации в период ранней диастолы > 2 мс • Диаметр ствола ЛА > 2,5 см
		• Диаметр НПВ > 2,1 см, с коллапсированием на вдохе (< 20% при спокойном вдохе) • Площадь ПП в конце систолы > 18 мм ²

Этап III. Установление клинического класса ЛГ/ верификация диагноза ХТЭЛГ

На этом этапе диагностики необходимо провести легочные функциональные тесты с оценкой газового состава артериальной крови, вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких, компьютерную томографию/ангиопульмонографию. Легочные функциональные тесты позволяют выявить обструктивные или рестриктивные изменения с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких. Для больных характерно уменьшение диффузионной способности легких в отношении монооксида углерода (40-80% от нормы), небольшое или умеренное снижение легочных объемов, нормальное или незначительно сниженное PaO₂ и обычно сниженное из-за альвеолярной гипервентиляции PaCO₂.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких является методом скрининга для исключения хронической тромбоэмболии как причины ЛГ. У больных ХТЭЛГ обнаруживаются дефекты перфузии в долевых и сегментарных зонах при отсутствии нарушений вентиляции. Перфузионная сцинтиграфия исторически стала одним из первых методов обнаружения дефектов перфузии легочной паренхимы при ТЭЛА. Изображения, получаемые при острой ТЭЛА и ХТЭЛГ, существенно различаются. Дефекты перфузии при острой ТЭЛА более четко очерчены и резко контрастируют с нормально функционирующей тканью. При ХТЭЛГ дефекты перфузии очерчены не четко и часто не соответствуют зоне кровоснабжения крупной легочной артерии. Кроме того, при ХТЭЛГ нередко можно наблюдать контрастирование центральной части сегмента вдоль пораженной артерии и отсутствие контрастирования периферии. Это может быть вызвано низким давлением крови дистальнее места стенозирования, а не собственно поражением периферических артерий и артериол.

В диагностике хронической тромбоэмболии чувствительность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90-100%, специфичность – 94-100%. Если вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия не проводится при скрининге ЛГ, имеется очевидный риск установления ошибочного диагноза ЛАГ. При недавнем анализе контро-

ля качества Европейского регистра ЛАГ было показано, что 43% пациентов, включенных в него, никогда не выполнялась вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия в процессе диагностического поиска. В таких случаях, по-видимому, диагноз базировался на данных КТ-ангиопульмонографии. Очевидно, что при недостаточной чувствительности КТ в обнаружении ХТЭЛГ, у некоторых пациентов с предположительным диагнозом ЛАГ на самом деле имеется ХТЭЛГ. Чувствительность КТ-ангиопульмонографии в отношении определения ХТЭЛГ значительно уступает вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии – 51% против 96%. При КТ имеется вероятность установления ошибочного диагноза ХТЭЛГ при наличии проксимальных линейных тромбов вследствие ЛАГ или врожденных пороков сердца. По сравнению с КТ применение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии сопряжено с меньшей лучевой нагрузкой, позволяет избежать возможных осложнений, связанных с внутривенным контрастированием и имеет очевидные потенциальные преимущества с точки зрения стоимости при меньшей вероятности случайных находок.

Компьютерная томография и КТ-ангиопульмонография

КТ-картина хронической тромбоэмболии может быть представлена окклюзиями и стенозами легочных артерий, эксцентрическими дефектами наполнения вследствие наличия тромбов, в том числе реканализованных.

КТ-ангиопульмонография проводится на спиральных компьютерных томографах в фазу прохождения контрастного вещества через легочное артериальное русло. Из методологических особенностей следует отметить, что исследование должно быть проведено с использованием не менее чем 8-спирального томографа, с минимальным шагом (не более 3 мм) и толщиной среза (не более 1 мм). Тщательное сканирование должно охватить оба легких полностью – от верхушек до диафрагмальных синусов. Контрастное усиление правых отделов сердца и легочных артерий должно соответствовать или превышать степень контрастирования левых камер сердца и аорты. Выполнение второй, артериальной фазы сканирования рекомендуется всем больным старше 40 лет, особенно при наличии данных за артериальные тромбозы и ИБС в анамнезе.

Современное программное обеспечение позволяет провести реконструкции изображений легочных артерий в любых плоскостях, построить проекции максимальной интенсивности и трехмерные изображения. В большинстве случаев для уточнения характера поражения достаточно проанализировать поперечные срезы с использованием программы просмотра изображений, что позволяет определить наличие изменений не только в долевых и в сегментарных ветвях, но и в ряде субсегментарных артерий. Патологические изменения помимо наличия "старого" тромботического материала могут включать локальные утолщения стенки сосуда, сужения в устье сосудов и на их протяжении, окклюзии, внутрисосудистые структуры в виде мембран и перемычек. При выявлении изменений в нескольких ветвях легочных артерий можно сделать вывод о высокой вероятности тромбоэмболического характера ЛГ. Важно отметить, что разрешающая способность современных КТ-сканеров ограничена и не позволяет определять очень тонкие мембранные и тяжистые структуры в просвете ЛА, особенно если размеры объекта не превышают 2-3 мм. В ряде случаев развивается кальцификация "старого" тромботического материала, и КТ может оказать неоценимую помощь в определении локализации кальциноза.

Данные КТ-ангиопульмонографии должны быть записаны

на электронный носитель или компакт-диск в виде файлов DICOM (или их аналогов) для возможности «динамичного» посрезового просмотра с использованием персонального компьютера. Запись исследования на рентгеновскую листовую пленку малоинформативна. КТ позволяет выявить не только стенотические изменения сосудов легких, но и нарушения перфузии легочной ткани по характеру контрастирования паренхимы. В некоторых случаях контрастирование паренхимы настолько неравномерно, что на сканах определяется мозаичное контрастирование. Четко выраженная мозаичность сегментов обычно свидетельствует о хорошем прогнозе оперативного лечения. Контрастирование исключительно прикорневых зон не является истинной мозаичностью и нередко наблюдается при микрососудистых формах ЛГ. Обеспечивая детальное изображение легочной паренхимы, КТ позволяет диагностировать и другие заболевания легких. Помимо состояния артериального русла, КТ может дать исчерпывающую информацию обо всех внутригрудных структурах, что важно для подтверждения диагноза и построения плана оперативного лечения. Перед выполнением операции следует учитывать состояние легочной паренхимы, бронхиального дерева, легочных вен. Нередко у больных ХТЭЛГ отмечается умеренное увеличение внутрилегочных и средостенных лимфатических узлов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется у больных с ЛГ для оценки патологических и функциональных изменений сердца и легочных сосудов, но обычно не используется в рутинной практике. Главным преимуществом метода является трехмерный (объемный) способ получения изображений без артефактов от костей и легочных полей, высокое пространственное разрешение, а также отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, естественный контраст от движущейся крови. К недостаткам метода относится его высокая стоимость, частое появление артефактов, недостаточное пространственное разрешение.

Инвазивная диагностика

Основными задачами инвазивной диагностики при ХТЭЛГ являются определение степени тяжести ЛГ, уточнение характера поражения легочного русла посредством ангиопульмонографии, выявление/исключение сопутствующей посткапиллярной ЛГ, выявление/исключение коронарной болезни. Проведение катетеризации в изолированном виде без качественной ангиопульмонографии у больного с четкими признаками ХТЭЛГ нецелесообразно. Это исследование должно дать четкую информацию врачам для решения вопроса об operability больного и тяжести его состояния.

Инвазивная диагностика ХТЭЛГ должна проводиться в лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения на базе Экспертного центра. Специалист по рентгенэндоваскулярным вмешательствам должен обладать значительным опытом проведения диагностических процедур.

Гемодинамическими критериями ХТЭЛГ как прекапиллярной формы ЛГ, выявляемыми при КПОС, являются: среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 2 ЕД. по Вуду (160 дин. сек см⁻⁵) при наличии множественных стенозирующих и/или окклюзирующих поражений ветвей легочной артерии различного калибра.

В основе информативной и безопасной процедуры КПОС у больных с ХТЭЛГ лежат четыре принципа: рациональный выбор венозного доступа, тщательная калибровка датчика давления, соблюдение правил измерения ДЗЛА и расчета сердечного выброса (СВ) (табл. 6).

Таблица 6. Принципы катетеризации правого желудочка и легочных артерий у больных ХТЭЛГ

Рациональный выбор венозного доступа:

Наиболее безопасным является локтевой (кубитальный) доступ с использованием ультразвуковой доплерографии при подготовке к пункции вены.

Тщательная калибровка датчика давления:

Камера давления должна быть расположена на уровне средней подмышечной линии, что соответствует уровню предсердия. Неправильная подготовка датчика может привести к ошибке измерения ДЛА.

Правила измерения ДЗЛА:

Для измерения ДЗЛА используется многофункциональный термодилуционный катетер Свана-Ганца. Рекомендуется трехкратное измерение ДЗЛА в нижнедолевых ветвях легочной артерии на максимальном выдохе. При тяжелой ХТЭЛГ возможны серьезные технические проблемы при измерении ДЗЛА по причине диффузного тромботического поражения дистальных ветвей ЛА. При невозможности измерения ДЗЛА рекомендуется оценка конечно-диастолического давления левого желудочка.

Правила измерения СВ:

Приоритетным методом измерения СВ является метод термодилуции. Менее точным, но допустимым для измерения СВ, является прямой метод по Фику

Проведение ОФП возможно у больных с ХТЭЛГ:

Эффективность антагонистов кальция в высоких дозах при ХТЭЛГ не доказана. Положительный результат пробы при невысоком ЛСС указывает на более благоприятный прогноз операции тромбэндартерэктомии.

При выборе доступа (подключичный, феморальный, югулярный) следует учитывать, что у больных ХТЭЛГ возможно посттромбофлебитическое поражение вен различных сосудистых бассейнов, а также могут быть установлены постоянные кавафилтры. Также следует принимать во внимание нежелательность временной отмены антикоагулянтной терапии из-за риска рецидивов тромбоза. В этой связи приоритетным доступом следует считать кубитальный доступ. Рекомендуется ультразвуковое сканирование области венозного доступа во всех случаях. Перед калибровкой датчика давления (определение референтного “ноля”) камера давления должна быть расположена на уровне средней подмышечной линии, что соответствует уровню предсердия. Неправильная подготовка датчика может привести к ошибке измерения ДЛА.

Измерение ДЗЛА у пациентов с ХТЭЛГ бывает затруднено вследствие извитости и множественных окклюзий легочных артерий. Определение ДЗЛА необходимо для дальнейшего расчета показателя ЛСС, необходимого для верификации прекапиллярной ЛГ. В связи с тем, что ошибка в измерении ДЗЛА может привести к установке неправильного диагноза, рекомендуется тщательное соблюдение техники определения этого параметра. Для измерения ДЗЛА используется многофункциональный термодилуционный катетер Свана-Ганца с раздуваемым баллоном на конце. Баллон позволяет катетеру “проплыть” с током крови в ЛА до состояния “заклинивания” в мелких ветвях сосудистого русла, после чего через дистальный порт катетера регистрируется посткапиллярное давление. Для того чтобы свести вероятность погрешности в определении ДЗЛА к минимуму, рекомендуется трехкратное измерение ДЗЛА в нижнедолевых ветвях легочной артерии на максимальном выдохе. При тяжелой ХТЭЛГ возможны серьезные технические проблемы при измерении ДЗЛА по причине диффузного, в подавляющем большинстве двустороннего, тромботического поражения дистальных ветвей легочной артерии. Если не удается измерить ДЗЛА, рекомендуется выполнить катетеризацию левых камер сердца с измерением конечно-диастолического давления. При ХТЭЛГ давление заклинивания должно быть низким. Для этой категории больных не характерно ДЗЛА > 15 мм рт. ст. Иногда возможно провести катетер дистальнее области стеноза и из-

мерить градиент давления.

Правильная оценка СВ позволяет определить величину ЛСС, которая является наиболее важным прогностическим фактором при выполнении операции легочной тромбэндартерэктомии. Приоритетным методом измерения сердечного выброса следует считать метод термодилуции. Использование прямого метода Фика может приводить к неточностям измерения из-за нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения и необходимости интраоперационного измерения истинного потребления кислорода.

Острые фармакологические пробы (ОФП) с введением селективных легочных дилататоров редко бывают положительными у больных ХТЭЛГ. В отличие от ряда форм ЛАГ (идиопатическая или наследуемая, ассоциированная с приемом лекарств или токсинов) эффективность антагонистов кальция в высоких дозах при ХТЭЛГ не доказана. Однако выявление положительной ОФП свидетельствует о возможности воздействия на вазоспастический компонент в периоперационном периоде. Результат ОФП следует сопоставлять с объемом поражения легочного артериального русла и ЛСС. Положительный результат пробы при невысоком ЛСС указывает на более благоприятный прогноз операции тромбэндартерэктомии.

“Золотым” стандартом визуализации легочного артериального русла является **инвазивная ангиопульмонография**. Для получения снимков высокого качества необходимо соблюдать ряд методологических принципов:

При выборе скорости и объема вводимого контрастного вещества следует ориентироваться на уровень СВ с целью минимизации использования контраста и достижения оптимального заполнения ЛА. Следует выполнять селективную ангиографию поочередно правой и левой легочных артерий в кино-режиме. Используют не менее двух проекций: прямую (переднезаднюю) и боковую. Для съемки в прямой проекции целесообразен выбор режима цифровой субтракции, что позволяет оценить наличие зон снижения периферической перфузии (субплевральной перфузии) в капиллярную фазу ангиопульмонографии. Вследствие того, что тень средостения частично закрывает задние отделы легких, прямую проекцию делают с небольшим латеральным отклонением – 15-30°. Для

контрастирования требуется введение относительно больших объемов контрастного вещества, поэтому целесообразнее делать охват всей поверхности легких от верхушки до базальных отделов.

Важную информацию о состоянии легочных артерий дает боковая проекция, где наложение ветвей значительно меньше, а легочная ткань развернута шире. Боковые проекции позволяют более подробно, посегментарно оценить объем и тип поражения (проксимальный или дистальный). При выполнении боковой проекции важно, чтобы контрастное вещество не попало (или практически не попало) в контралатеральную ЛА.

К недостаткам метода следует отнести необходимость введения относительно больших объемов контрастного вещества (200 мл и более), недостаточное контрастирование верхнедолевых ветвей из-за размывания контраста притекающей кровью, наложение тени сердца и плечевого пояса в боковых проекциях. Получение качественных изображений легочных артерий не всегда возможно вследствие сложного строения легочного русла и эффектов наложения.

В ходе подготовки к тромбоздартерэктомии у пациентов старше 40 лет, одновременно с ангиопульмонографией показано выполнение селективной коронарной ангиографии. Метод можно сочетать при необходимости с катетеризацией левых камер сердца, например, для измерения КДД ЛЖ. У больных с ХТЭЛГ доступом выбора для проведения коронарной ангиографии является радиальный (лучевой), поскольку он позволяет избежать временной отмены антикоагулянтной терапии и свести к минимуму риск развития периферических осложнений.

Этап IV. Оценка функционального статуса и лабораторных показателей

Больным с ХТЭЛГ необходимо проводить рутинные лабораторные тесты: биохимический (оценка функции почек, печени, содержания белка) и общий (уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов) анализы крови, исследовать коагулограмму, уровни D-димера, антитромбина III, протеина С для исключения тромбофилии, оценивать гормональную функцию щитовидной железы, определять титр антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину).

Диагностика изменений свертывающей системы крови

До настоящего времени не разработаны четкие рекомендации по исследованию системы гемостаза и фибринолиза у больных ХТЭЛГ. Различные аномалии этой системы достаточно широко распространены в популяции, поэтому связать развитие заболевания с изменениями того или иного показателя часто затруднительно. Следует обращать внимание на отклонения от нормы нескольких показателей одновременно. Из всего спектра тромбофилических состояний особое внимание уделяется диагностике присутствия антифосфолипидных антител, повышенного содержания VIII фактора свертывания, дефицита протеинов С и S, антитромбина III, патологические изменения фибриногена и плазминогена, гомоцистеина. Диагностика ряда показателей возможна только после отмены фоновой антикоагулянтной терапии, что подвергает пациента дополнительному риску. Из генетических маркеров наибольшей значимостью могут обладать мутации протромбина, фактора V, липопротеина (а).

Функциональная способность

Объективная оценка функциональной способности больных с ХТЭЛГ необходима для оценки тяжести заболевания и

динамики клинического состояния в результате лечения. При изучении толерантности к физическим нагрузкам оценивается функциональный класс (ФК) и проводится тест 6-минутной ходьбы.

Для характеристики тяжести ХТЭЛГ, как формы ЛГ, используется функциональная классификация (ВОЗ) – модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA), предложенной для пациентов с недостаточностью кровообращения (табл. 7).

Таблица 7. Функциональная классификация ЛГ и ХТЭЛГ

Класс I	отсутствует ограничение физической активности. Обычная физическая активность не вызывает появления одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
Класс II	некоторое снижение физической активности. Обычная физическая активность сопровождается появлением одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
Класс III	выраженное ограничение физической активности. Небольшая физическая активность вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
Класс IV	неспособность выполнять любую физическую нагрузку без вышеперечисленных клинических симптомов. Одышка или слабость могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке

Тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) – простой, дешевый, имеющий прогностическое значение. Дистанция в Т6МХ обратно коррелирует с функциональным классом (ВОЗ). Тест обычно дополняется оценкой одышки по Боргу. Снижение насыщения кислородом артериальной крови более чем на 10% во время Т6МХ указывает на повышенный риск летальности. Дистанция в Т6МХ является первичной конечной точкой в большинстве многоцентровых исследований у больных с ХТЭЛГ и ЛАГ.

При планировании дополнительных методов обследования у пациентов с ХТЭЛГ следует учитывать, что поиск скрытых источников тромбоземболии часто затруднен, требует значительных затрат и не приводит к желаемому результату. В большинстве случаев, помимо исследования вен нижних конечностей, рекомендуется ультразвуковое исследование органов брюшной полости (для исключения объемных образований) и вен брахиоцефальной системы (особенно, в случаях перенесенных катетеризаций центральных вен).

Диагностический алгоритм при подозрении на ХТЭЛГ

В группу скрининга ХТЭЛГ входят все пациенты с историей перенесенной тромбоземболии в систему ЛА. Больным после перенесенной ТЭЛА в случае выявления клинических признаков и симптомов рекомендуется проведение ЭхоКГ (табл. 8).

При выявлении признаков ЛГ по данным ЭхоКГ и подозрении на наличие ХТЭЛГ больным рекомендуется направлять в Экспертный центр для дообследования и решения вопроса об операбельности. Каждый пациент с ЛГ неясного генеза должен обследоваться для исключения ХТЭЛГ.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких (планарные изображения, как минимум, в 6 проекциях в режиме SPECT) является методом для скрининга ХТЭЛГ первого выбора и рекомендуется для исключения заболевания, так как чувствительность

Таблица 8. Рекомендации по диагностике ХТЭЛГ

Рекомендация	Класс	Уровень
Пациентам после перенесенной острой ТЭЛА при появлении одышки рекомендуется проведение диагностических процедур для исключения ХТЭЛГ.	IIa	C
Стабильным пациентам с признаками выраженной ЛГ в период острой ТЭЛА диагностика ХТЭЛГ должна проводиться спустя 3 мес. от начала эффективной антикоагулянтной терапии.	III	C
Диагностическими критериями ХТЭЛГ является наличие прекапиллярной ЛГ (среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 2 ЕД. по Вуду) у больных с сохраняющимися множественными хроническими/организованными окклюзирующими тромбами/эмболами в легочных артериях эластического типа (основной, долевыми, сегментарными, субсегментарными), несмотря на проведение эффективной антикоагулянтной терапии в течение не менее 3 мес.	I	C
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких рекомендуется пациентам с ЛГ для исключения/подтверждения ХТЭЛГ.	I	C
Компьютерная томография/ангиопульмонография показана для обследования больных с ХТЭЛГ.	I	C
В случае невозможности проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии существенную роль играет сочетанное исследование перфузионной сцинтиграфии и КТ. Отсутствие изменений легочной ткани – фиброзных и воспалительных изменений, буллезной эмфиземы и др. в областях сниженной перфузии указывает на возможную ХТЭЛГ.	IIa	C
Селективная ангиопульмонография рекомендуется при обследовании всех больных с ХТЭЛГ.	IIa	C

значительно превышает таковую при КТ (рис. 3). При выявлении нормальной перфузии легких диагноз ХТЭЛГ исключен.

При невозможности проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии существенную роль может сыграть сочетанное исследование перфузионной сцинтиграфии и КТ легких. Отсутствие изменений легочной ткани – фиброзных и воспалительных изменений, буллезной эмфиземы и др. в областях сниженной перфузии указывает на ХТЭЛГ. В настоящее время существуют и другие методы оценки перфузии легочной ткани. МР-томография, двухэнергетическая КТ, ангиопульмонография также могут быть проведены в перфузионном режиме с диагностической ценностью близкой к классической сцинтиграфии.

Большой практический интерес вызывают новые, совмещенные системы сцинтиграфии и КТ, которые показывают детальную посрезовую картину перфузии легкого по отношению к другим структурам грудной клетки. Мультиспиральная КТ-ангиография является следующим этапом диагностического алгоритма, она показана при выявлении неясных или множественных дефектов перфузии по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких (рис. 3).

Рисунок 3. Диагностический алгоритм при подозрении на наличие ХТЭЛГ



Компьютерная ангиопульмонография не может заменить собой перфузионное исследование легочной ткани, однако может внести дополнительный вклад в оценку состояния долевыми и сегментарными легочных артерий, а также служит, наряду с инвазивной ангиопульмонографией, важным диагностическим методом при решении вопроса об операбельности больного. В то же время, следует отметить, что недопустимо делать вывод о неоперабельности больного, полагаясь только на данные КТ.

Для определения лечебной стратегии проводится инвазивное исследование – катетеризация правых отделов сердца и ангиопульмонография. Селективная ангиопульмонография остается "золотым" стандартом диагностики для верификации ХТЭЛГ. Основным преимуществом инвазивной диагностики является возможность не только получить изображения, но и оценить параметры гемодинамики. Соблюдение методологических аспектов КПОС и ангиопульмонографии, сравнение рентгенологических изменений с показателями гемодинамики является ключевым моментом в определении операбельности пациентов и степени риска при проведении операции тромбоэндуarterэктомии. Метод селективной ангиопульмонографии, несмотря на свою высокую информативность, имеет ряд объективных ограничений. Более точный топический диагноз может быть поставлен при совместном анализе инвазивной ангиопульмонографии с данными КТ-ангиопульмонографии (в ряде случаев с 3D реконструкцией). Анализ двух исследований одновременно позволяет почти полностью исключить возможные ошибки. Общая оценка операбельности также должна включать такие факторы, как опыт и возможности хирургической команды, профиль сопутствующих заболеваний, возраст, конституцию пациента, психосоциальные и экономические ограничения в послеоперационном периоде (например, возможность терапии варфарином с адекватным контролем МНО по месту жительства). Для оптимизации диагностического и лечебного процесса, минимизации риска осложнений вышеперечисленные исследования целесообразнее выполнять на базе специализированных экспертных центров по проблеме ЛГ.

Таким образом, диагноз ХТЭЛГ устанавливается при выяв-

лении следующих критериев, полученных, по меньшей мере, через 3 месяца после начала эффективной антикоагулянтной терапии:

1. Среднее давление в легочной артерии (ДЛАСр.) ≥ 25 мм рт. ст. при давлении заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст.

2. Легочное сосудистое сопротивление более 2 Ед. Вуда

3. Как минимум, один сегментарный дефект перфузии по данным вентилационно-перфузионной сцинтиграфии легких или обструкция ветвей легочной артерии по данным КТ-ангиографии или инвазивной ангиопульмонографии.

Определение операбельности пациента

Не существует методов, которые позволяли бы с высокой долей достоверности прогнозировать возможность восстановления перфузии легочной ткани после оперативного лечения. Дистальнее места окклюзии или стеноза часто не удается четко определить состояния периферических ветвей и микроциркуляторное русло. Поэтому для определения операбельности пациенты должны быть обследованы по трем направлениям:

1. Тип и степень нарушения перфузии различных отделов легких.

2. Параметры центральной гемодинамики.

3. Характер и распространенность поражения легочных артерий.

Хирургической бригаде важно определить, соответствуют ли конкретные дефекты перфузии стенотическим изменениям в сегментарных и долевых легочных ветвях. Если в большинстве дефектов перфузии не имеют конкретного патологического субстрата в виде обструкции ветви ЛА, операбельность больного может быть поставлена под сомнение. Точно также, несоответствие гемодинамических расстройств перфузионным и стенотическим изменениям, заставляет задуматься об ином характере патологии. Исследованиями было установлено, что при предоперационном ЛСС более 1200 дин.с-5 операции ТЭЭ сопровождаются большей частотой осложнений и летальности. В этой группе наблюдается также более высокий уровень ДЛА и ЛСС после операции. Несмотря на это, даже более высокие цифры ЛСС не рассматриваются большинством хирургов как абсолютное противопоказание к операции. Отчетливый проксимальный характер поражения, даже при высоком ЛСС, свидетельствует о потенциальной эффективности и безопасности операции.

Более простой способ определения операбельности больного основан на подсчете проксимально пораженных ветвей, доступных хирургии, и количества соответствующих им сегментов. Фактически, производится подсчет сегментов, кровообращение в которых может быть восстановлено. Восстановление кровообращения в 10-12 сегментах (по 5-6 в каждом легком или эквивалентно) обычно приводит к значительному регрессу ЛГ. Меньшее количество открытых сегментов может быть недостаточным для получения оптимального результата и ЛГ может рецидивировать.

Оценка операбельности пациента должна проводиться мультидисциплинарным консилиумом с обязательным участием хирурга, имеющего опыт проведения операций ТЭЭ или прошедшего обучение в хирургическом экспертном центре с участием в принятии решения по 15-20 больным ХТЭЛГ. При принятии решения о неоперабельности, больной должен быть консультирован другим аналогичным мультидисциплинарным консилиумом.

Дифференциальная диагностика

Вследствие того, что ХТЭЛГ является потенциально излечимой патологией, ее следует отличать от других заболеваний, сопровождающихся присутствием тромботических, фиброзных и иных изменений в легочных артериях. Прежде всего, необходимо провести дифференциальный диагноз ХТЭЛГ и всех микроваскулярных форм ЛГ (табл. 9). Значительные трудности при этом представляют больные с возможным вторичным тромбообразованием как осложнением высокой ЛГ. Отсутствие указаний на перенесенную ТЭЛА, несоответствие изменений крупных легочных сосудов величине ЛСС, диффузное снижение перфузии легочной ткани по периферии обоих легких могут свидетельствовать в пользу тромбозов *in situ*. Решающую роль в решении этого вопроса играет качественно проведенная ангиопульмонография и катетеризация. Повышение ЛСС более 1600 дин/см²-5 более свойственно микроваскулярным формам ЛГ, чем ХТЭЛГ.

Другим признаком поражения микрососудистого русла является отсутствие перфузии в кортикальных слоях легких. ХТЭЛГ следует отличать от более редкого заболевания – васкулита легочных артерий. При васкулите в период обострения наблюдаются признаки воспаления и утолщения стенки сосуда, а в отсроченную фазу – деформации с формированием стенозов и тромбозов. Подтверждением воспалительного ге-

Таблица 9. Дифференциальная диагностика ХТЭЛГ в зависимости от локализации поражений легочных артерий

1.Прекапиллярная ЛГ	2. Поражение легочных капилляров	3. Посткапиллярная ЛГ
<ul style="list-style-type: none"> • острая ТЭЛА • ЛАГ • тромбоз <i>in situ</i> (при ВПС) • медиастиальный фиброз • васкулиты • саркоидоз • ангиосаркома • нетромботические эмболии (опухоли, паразиты, гистоплазмоз, инородные тела (тальк)) • болезнь Ослера-Рандю • атрезия легочных сосудов • синдром Суайра-Джеймса • болезнь Реклингхаузена • гемоглобинопатии 	<p>легочный капиллярный гемангиоматоз</p>	<ul style="list-style-type: none"> • легочная вено-окклюзионная болезнь • медиастиальный фиброз • шистосомоз

неза заболевания могут служить изменения сосудов большого круга кровообращения, сходные с изменениями при синдроме Такаюсу.

Схожую с ХТЭЛГ ангиографическую картину имеет ангиосаркома ЛА. Опухоль растет по интима легочной артерии и имеет неровную поверхность, что делает ее очень похожей на крупный пристеночный тромб. Характерным отличием опухоли от тромба является преимущественно центральное расположение. Поражение легочного клапана и ствола легочной артерии типично для ангиосаркомы и редко наблюдается при ХТЭЛГ. Со временем опухоль может прорасти в дистальные ветви ЛА. Во многих случаях возможно удаление опухоли оперативным путем с последующими курсами химиотерапии, од-

нако риск рецидива опухоли крайне высок.

Экстравазальная компрессия легочных сосудов редко приводит к развитию ЛГ и обычно вызвана онкологическими заболеваниями. Лечение подобных состояний выходит за рамки данных рекомендаций и описано в соответствующей литературе. Среди незлокачественных заболеваний, вызывающих ЛГ и требующих оперативного лечения, следует отметить фиброзирующий медиастинит. Эта болезнь характеризуется разрастанием соединительной ткани в средостении с компрессией легочных сосудов. Легочные артерии обычно поражаются во вторую очередь, после того, как процесс охватит полые или легочные вены. КТ позволяет с уверенностью диагностировать состояния, приводящие к экстравазальной компрессии ЛА.

ГЛАВА 6. ЛЕЧЕНИЕ

6.1. Немедикаментозные (общие) рекомендации

Общие меры и стандартное лечение у неоперабельных или ожидающих операцию больных ХТЭЛГ подобны таковым при ЛАГ. Соблюдение общих мероприятий позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания вследствие воздействия внешних факторов

Физическая активность

Больные с ХТЭЛГ должны выполнять нагрузки в пределах той физической активности, которая возможна, исходя из уровня функциональных нарушений и выраженности клинической симптоматики. В повседневной жизни пациенты должны избегать возникновения выраженной одышки, синкопе, болей в груди. Запрещаются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме. В то же время больным следует поддерживать адекватное состояние скелетной мускулатуры за счет выполнения ежедневных дозированных физических нагрузок, что способствует улучшению качества жизни и клинической симптоматики. Доказана роль специальных программ по реабилитации больных в улучшении показателей физического статуса. Необходимым условием является постоянный контроль медицинского персонала за проведением комплекса реабилитации.

Беременность, роды, заместительная гормонотерапия в постменопаузальном периоде связаны с повышенным риском ухудшения течения заболевания и смертности. Беременность противопоказана неоперабельным больным и больным с резидуальной ХТЭЛГ, так как материнская смертность составляет 30-50%. Всем пациенткам репродуктивного возраста должны быть рекомендованы соответствующие методы контрацепции. Предпочтительно использование эстроген-несодержащих контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации. При оценке мер контрацепции важно подчеркнуть, что барьерные методы безопасны, но не обеспечивают надежного контрацептивного эффекта. Препараты прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, этоноргестрел) эффективны и безопасны в связи с отсутствием потенциального риска, связанного с применением эстрогенов, которые ранее применялись в оральных контрацептивах. Бозентан может снижать эффективность оральных контрацептивов, поэтому для достижения надежного эффекта целесообразно сочетать два метода контрацепции. Воз-

можно применение интравагинальных препаратов. В случае беременности большая должна быть предупреждена о высоком риске фатального исхода и необходимости прерывания беременности.

Заместительная гормональная терапия показана пациенткам с ХТЭЛГ в постменопаузе только при выраженных клинических симптомах при условии достижения адекватной гипokoагуляции в результате антикоагулянтной терапии.

Путешествия

Гипоксия усугубляет вазоконстрикцию, поэтому во время полетов на авиатранспорте больным ХТЭЛГ с ФК III-IV при парциальном давлении O₂ в артериальной крови менее 8кПа (60 мм рт. ст.) необходимо проводить дополнительную кислородотерапию. Скорость 2 л/мин. достаточна для повышения давления кислорода до уровня, соответствующего уровню моря. Всем пациентам, совершающим авиаперелеты в другие страны, важно рекомендовать иметь при себе медицинские документы, данные о местонахождении ближайшего местного центра ЛГ, контактную информацию.

Психологическая поддержка и помощь

Информация о тяжести заболевания, полученная больными из немедицинских источников, приводит к повышенной тревоге или депрессии, что существенно снижает качество жизни таких пациентов. Часто диагноз становится причиной социальной изоляции, поэтому мотивация больных участвовать в сообществах больных крайне важна для повышения уверенности в себе, улучшения настроения и общего состояния. Для адаптации пациентов в жизни и обществе, понимания своей болезни показана помощь психолога или психиатра, а также поддержка других пациентов и их близких.

Профилактика инфекционных заболеваний

Возникновение пневмонии усугубляет течение заболевания, всегда требует проведения быстрой диагностики и немедленного начала эффективного лечения. Следует рекомендовать пациентам вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции.

Хирургическая помощь

Предпочтительным видом анестезиологического пособия является местная, проводниковая или эпидуральная анестезия, которая переносится лучше, чем общая анестезия. Необходимо заблаговременно осуществлять перевод больных с пероральной антикоагулянтной терапии на подкожное или внутривенное введение препаратов. Хирургические вмешательства связаны с повышенным риском, особенно при ФК IV, а также в случае то-

ракальной или абдоминальной операции. В периоперационном периоде обязательно проводится терапия гепарином.

Контроль уровня гемоглобина

Пациенты крайне чувствительны к снижению уровня гемоглобина в крови, поэтому даже невыраженная анемия требует быстрого эффективного лечения. Гемозксфузии большим ХТЭЛГ не показаны.

6.2. Оперативное лечение: легочная тромбэндартерэктомия

С начала 60-х годов XX века для лечения ХТЭЛГ применяют операцию двусторонней тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) из легочной артерии, или легочной эндартерэктомии. Эта операция стала стандартом лечения заболевания и, как показали данные регистра ХТЭЛГ, является залогом благоприятного прогноза. После успешного оперативного лечения у большинства больных удается значительно снизить ЛСС и уменьшить риск развития декомпенсации ПЖ. ТЭЭ является методом выбора при лечении ХТЭЛГ.

6.2.1. Показания и противопоказания

Абсолютными показаниями к оперативному вмешательству являются:

- Верифицированный диагноз ХТЭЛГ.
- Доказанный тромбоэмболический генез ЛГ при соответствующих изменениях легочных артерий.
- ЛСС >300 дин/см²·с⁻⁵, при этом ДЛАСр. >25 мм рт. ст. (при физической нагрузке >30-35 мм рт. ст.

В клиниках экспертного уровня ТЭЭ выполняются при более низких показателях ЛСС (ЛГ при нагрузке, больной не удовлетворен качеством жизни), когда верифицированный диагноз ХТЭЛГ и доказанный тромбоэмболический генез ЛГ рассматриваются в качестве относительного показания.

Противопоказания:

- *Недоступное операции поражение легочных артерий* – наиболее значимое, частое противопоказание к операции, поскольку обуславливает высокий риск рецидива ЛГ в раннем послеоперационном периоде. Может быть установлено только в экспертном центре, имеющем опыт операций ТЭЭ. Степень доступности поражения должна определяться хирургом, исходя из опыта клиники.

- *Тяжелая дисфункция правого желудочка* может стать причиной критической сердечной недостаточности после операции, особенно при резидуальной ЛГ. На высокий риск указывают размеры ПЖ, трикуспидальная регургитация 3-4 ст., скорость и амплитуда движения кольца трикуспидального клапана, высокий уровень BNP, анасарка, асцит, гидроторакс. Пока не разработаны критерии оценки периоперационного риска, основанные на функции ПЖ. Считается, что даже при выраженной дисфункции ПЖ выполнение операции возможно, и в таких случаях следует ориентироваться на ЛСС.

- *Заболевания легочной ткани* – интерстициальные и обструктивные заболевания легочной ткани тяжелой и средней степени тяжести (альвеолиты, интерстициальные пневмонии, ХОБЛ, бронхиальная астма), сопровождающиеся выраженными изменениями вентиляционных показателей – способствуют нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения в

послеоперационном периоде.

- *Риск развития посткапиллярной легочной гипертензии в послеоперационном периоде* имеется при некорректируемой патологии левых отделов сердца, редко – при обструкции легочных вен.

- *Риск развития полиорганной недостаточности* – тяжелая дисфункция печени, почечная недостаточность, сопровождающиеся изменениями биохимических показателей.

- *Риск кровотечения в послеоперационном периоде.* Больной должен получать лечебные дозы антикоагулянтов сразу после операции и далее в течение всей жизни. Кровохаркание, язвы желудочно-кишечного тракта, дисфункция печени, тромбоцитопения, антифосфолипидный синдром могут стать причиной жизнеугрожающего кровотечения после операции

- *Другие противопоказания к проведению искусственного кровообращения с циркуляторным арестом* – острые расстройства коронарного и мозгового кровообращения, выраженные стенозированные изменения брахиоцефальных артерий, острые расстройства коагуляции и другие тяжелые заболевания.

Основными факторами, влияющими на прогноз после операции ТЭЭ являются: ФК, степень резидуальной ЛГ, риск повторной ТЭЛА. Зарубежные регистры позволили установить, что 40% больных ХТЭЛГ являются неоперабельными в силу наличия противопоказаний, дистального поражения легочного сосудистого русла или тяжести гемодинамических нарушений. Ведущей клиникой по хирургическому лечению ХТЭЛГ (г. Сан-Диего, США) была разработана хирургическая классификация заболевания с выделением по анатомическому принципу 4 групп (табл. 10).

Таблица 10. Хирургическая классификация тромботических поражений при ХТЭЛГ

Тип	Характер поражения
I	Свежие тромбы в основных и долевыми ветвях ЛА на фоне уже имеющегося фиброза интимы
II	Утолщения и фиброз интимы проксимальнее места отхождения сегментарных ветвей
III	Поражение исключительно сегментарных ветвей
IV	Дистальная артериолярная васкулопатия без визуальных признаков тромбоэмболического поражения

Пожилой возраст пациента не является противопоказанием к операции. Высокие показатели ЛСС и выраженная дисфункция правого желудочка также не являются противопоказаниями к выполнению легочной ТЭЭ при явном проксимальном поражении легочных артерий.

Следует подчеркнуть, что по мере накопления клиникой опыта в лечении больных ХТЭЛГ возможно постепенное сужение круга противопоказаний к операции. Эффективное устранение стенозированных изменений легочных артерий и хорошие показатели циркуляции после операции ТЭЭ обычно являются гарантиями гладкого послеоперационного периода.

6.2.2. Подготовка к операции

Несмотря на отсутствие единого мнения, процедура имплантации вава-фильтра перед операцией не является общепризнанной.

Перед операцией большинство больных с ХТЭЛГ длительно получают вазодилататоры и диуретики. Следует стремиться к уменьшению проявлений застойной сердечной недостаточности, почечной и печеночной дисфункции. При признаках выраженной дисфункции ПЖ возможно проведение курса ЛАГ-специфической терапии (риоцигуат, силденафил, бозентан) в течение 1-3 месяцев (см. раздел 6.3.2. Специфическая терапия). Лечение антикоагулянтами пациенты должны получать вплоть до момента операции. С этой целью больного переводят на лечение гепарином или низкомолекулярными гепаринами.

6.2.3. Оснащение операционной

Проведение операции ТЭЭ требует от бригады врачей опыта проведения торакальных и сердечно-сосудистых операций. Необходимы средства инвазивного мониторинга давления в полостях сердца и гемодинамики. Для оценки состояния сердца применяется чреспищеводная ЭхоКГ. В распоряжении бригады должны быть системы для бронхоскопии, бронхоокклюзии, для подачи оксида азота и ингаляции простаноидов. Рекомендуется иметь в распоряжении систему для проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и специалистов по работе с ней.

6.2.4. Оперативное вмешательство

Классический вариант операции ТЭЭ из легочных артерий проводится с использованием искусственного кровообращения в условиях глубокой гипотермии и кардиopleгии. Для наиболее полного удаления тромботического материала применяются периоды полной остановки кровообращения, не превышающие общепринятые лимиты безопасности. Операции проводятся из срединной стернотомии. Подключается аппарат искусственного кровообращения по схеме полые вены—восходящая аорта и начинается охлаждение больного. Доступ к левой ЛА обычно осуществляется от основного ствола, к правой ЛА – в промежутке между верхней полый веной и восходящей аортой. Во избежание перегрузки полостей давлением дренируется полость левого желудочка и ЛА. Для остановки сердца применяется кардиopleгический раствор.

Практически во всех случаях операция проводится в варианте двусторонней эндартерэктомии. Проведение операций в другом формате и условиях может сопровождаться высоким количеством осложнений или быть низкоэффективным. Основным принципом операции является удаление старого тромботического материала вместе с интимо-медиаальным слоем. Эта методика позволяет выполнить наиболее полное устранение обструктивных изменений в артериях. Эффективность удаления тромботического материала зависит как от степени квалификации оперирующей бригады, так и от особенностей материала. Оценка таких параметров как плотность интимы легочных артерий, толщина фиброзного слоя и его способность к отделению не может быть проведена до операции, что не позволяет точно оценить эффект и риски оперативного лечения.

При интенсивном поступлении крови из дистальных отделов легочного русла, может быть использована остановка искусственного кровообращения, продолжительность которой определяется степенью гипотермии. При этом хирург по-

лучает возможность завершить эндартерэктомию в условиях сухого поля. С контралатеральной стороны вмешательство проводится аналогичным образом.

При необходимости возможно выполнение дополнительных вмешательств на сердце – ушивание открытого овального окна или ДМПП, коронарное шунтирование, пластика трикуспидального клапана и др. Относительная трикуспидальная регургитация в большинстве случаев коррекции не требует и уменьшается по мере уменьшения объема ПЖ. При подозрении на резидуальную ЛГ с профилактической целью вводят легочные вазодилататоры. После окончания искусственного кровообращения проводится расчет показателей гемодинамики. При сниженном СВ показано введение легочных вазодилататоров (простаноиды и окись азота) и адrenomиметиков. Для нормализации сниженного периферического сосудистого сопротивления и увеличения наполнения ПЖ нередко требуется продленная инфузия вазопрессоров.

6.2.5. Послеоперационный период и возможные осложнения

Ранний послеоперационный период характеризуется повышенным ЛСС и признаками низкого наполнения левого желудочка. Это вызвано тем, что у большинства больных в результате ИК возникает обратимое повреждение микрососудистого русла, которое при нормальном течении имеет тенденцию к постепенному разрешению в ближайшие 12-24 ч. После снижения ЛСС возникает резкое снижение постнагрузки ПЖ, которое при недостаточной волюмической поддержке может привести к синдрому малого выброса. В раннем послеоперационном периоде необходимо начать терапию прямыми антикоагулянтами под соответствующим лабораторным контролем. Особое внимание уделяется больным с АФС-синдромом, у которых показатели АВС и АЧТВ могут давать ложно завышенные результаты.

Снижение ЛСС через 10-12 ч после операции ниже 300 дин/см/с-5 обычно свидетельствует о хорошем прогнозе и возможности экстубации пациента. При сохранении признаков повышенного ЛСС более 400-500 дин/см/с-5 может потребоваться более длительный восстановительный период. Показана длительная седативная терапия и щадящие методы искусственной вентиляции. Через несколько суток происходит адаптация легочного капиллярного русла к новым условиям и риск реперфузионного повреждения уменьшается. В этот период 1-2 раза в сутки следует проводить рентгенографию легких. Появление инфильтративных теней на рентгенограмме должно насторожить врачей из-за высокого риска развития труднообратимых изменений легочной ткани и, как следствие, поддержания порочного круга: реперфузионный отек – прирост ЛСС – повышение ДЛА – реперфузионный отек. Крайняя степень выраженности реперфузионного повреждения сопровождается тяжелой гипоксемией, резидуальной ЛГ, снижением СВ. В таких ситуациях единственным средством поддержания нормальной оксигенации и гемодинамики может стать экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).

Легочное кровотечение относится к наиболее опасным осложнениям операции и обычно возникает сразу после восстановления кровотока в легочных артериях. Основной причиной является локальная перфорация ЛА или диффузное пропотевание крови через истонченную стенку сосуда. Для

остановки такого кровотечения применяют эндобронхиальную окклюзию, прямое лигирование сосуда, резекцию соответствующих сегментов легкого и разгрузку легочного русла при помощи вено-артериального ЭКМО. Однако даже при применении всех современных методов, летальность при легочном кровотечении может достигать 50%. Послеоперационный период может осложниться развитием правожелудочковой недостаточности. При развитии этого осложнения нормальные показатели ДЛА могут дезориентировать врача. Поэтому необходим строгий контроль не только показателей давления в полостях сердца, но и СВ. Лечение правожелудочковой недостаточности проводится согласно общепринятым рекомендациям. Наиболее эффективен в таких случаях оксид азота, который обычно приходится сочетать с кардиотоническими и вазотоническими препаратами.

При недостаточной эффективности антикоагулянтов может развиться тромбоз или тромбоземболия легочных артерий. Диагноз этого состояния труден и может быть поставлен только после проведения КТ-ангиопульмонографии. При крайней степени выраженности тромбоза может потребоваться оперативное извлечение тромбов или тромболитическая терапия.

Пневмоторакс, ателектазы, пневмонии и другие острые заболевания легочной паренхимы радикальным образом могут отражаться на течении послеоперационного периода, поэтому врачебная бригада должна быть в состоянии максимально быстро, а иногда и с некоторым опережением, принимать необходимые меры по профилактике и лечению подобных осложнений.

Применение длительного искусственного кровообращения и остановки циркуляции потенциально опасно развитием органной дисфункции. Среди таких осложнений наиболее значимы поражения ЦНС. Однако при соблюдении всех принципов проведения операций с остановкой ИК, риск подобных осложнений невелик и составляет около 1-2%.

Восстановление больных после операции легочной ТЭЭ требует длительного времени. Считается, что эффект операции достигается лишь к 3-6 мес. послеоперационного периода. ДЛА может снижаться в течение полугода после операции, что связано с обратным ремоделированием сердца и легочных сосудов, что возможно оценить с помощью ЭхоКГ. Уменьшение правых отделов сердца, купирование трикуспидальной недостаточности и одновременная нормализация левых отделов свидетельствуют о хорошем объемном кровотоке в легких. Контрольная КПОС для определения дальнейшей стратегии ведения больного показана через 6-12 мес. после ТЭЭ. Однако при хорошей переносимости умеренных и интенсивных физических нагрузок достаточным является неинвазивный контроль (Т6МХ, ЭКГ, ВПР, ЭхоКГ, МРТ или КТ-ангиопульмонографии).

6.2.6. Отдаленные результаты операции ТЭЭ

Госпитальная летальность при проведении ТЭЭ по данным экспертных центров составила 1-5%. Показатели зависят от опыта центра. Выживаемость пациентов к 10-му году после операции ТЭЭ, по данным разных авторов, составляет 75-85% и, в дальнейшем, существенно не отличается от популяционных показателей. Как и в отношении ранних результатов, основными факторами, влияющими на отдаленный прогноз,

являются тяжесть остаточной ЛГ, ФК сердечной недостаточности и риск повторных тромбоземболических событий.

6.3. Лекарственная терапия

Следует выделить два раздела лекарственной терапии у больных ЛГ: поддерживающая терапия (оральные антикоагулянты и дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфическая терапия, включающая антагонисты кальция, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, стимуляторы гуанилатциклазы (табл. 11).

6.3.1. Поддерживающая терапия

Оральные антикоагулянты составляют основу медикаментозной терапии, назначаются пожизненно, в том числе у оперированных пациентов. Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин. Новые антикоагулянты не рекомендуются в связи с отсутствием доказательной базы. При назначении варфарина целевыми уровнями международного нормализованного отношения (МНО) являются 2,5-3,5.

Таблица 11. Лекарственная терапия при ХТЭЛГ

поддерживающая	специфическая терапия
<ul style="list-style-type: none"> •Оральные антикоагулянты •Диуретики •Сердечные гликозиды •Оксигенотерапия 	<ul style="list-style-type: none"> •Антагонисты кальция •Простаноиды •Антагонисты рецепторов эндотелина • Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 •Стимуляторы гуанилатциклазы

Больным с ХТЭЛГ, в том числе после ТЭЭ, должна назначаться терапия лечебными дозами антикоагулянтов пожизненно. Предпочтительно назначение непрямых антикоагулянтов (варфарин с достижением целевого МНО – 3,0 (2,5-3,5). Эффективность других препаратов не доказана или находится в процессе исследования.

В качестве альтернативы варфарину у ряда пациентов с ЛГ с нестабильным МНО, повышенным риском кровотечений или плохой переносимостью препарата, рекомендовано использовать низкомолекулярные гепарины. Наиболее доступными низкомолекулярными гепаринами являются надропарин 15000 UAXaIC 2 раза в сутки и эноксапарин 1 мг/кг веса 2 раза в сутки.

Диуретики рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации ПЖ, позволяют улучшить клиническое состояние больных. Дозы диуретиков должны аккуратно титроваться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения артериального давления. Применяются петлевые диуретики: фуросемид 20-120мг/сутки, этакриновая кислота 50-100мг/сутки, торасемид 5-20 мг/сутки. Целесообразно присоединение антагонистов альдостерона: верошпирон 25-150мг, эплеренон 25-50 мг. Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек.

Оксигенотерапия рекомендуется всем больным при наличии значительной десатурации в покое – SaO₂ <90%. Оксигенотерапия также рекомендуется больным с сопутствующей

хронической обструктивной болезнью легких на протяжении не менее 15 часов в сутки. В амбулаторных условиях оксигенотерапия необходима для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при физической нагрузке.

Сердечные гликозиды и инотропные препараты

Снижение сократительной способности ПЖ является одним из важнейших механизмов прогрессирования сердечной недостаточности у больных с ХТЭЛГ. Назначение дигоксина 0,25 мг/сутки рекомендуется для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахикардиях. Добутамин назначается в терминальной стадии заболевания и, в ряде случаев, позволяет достичь стабилизации состояния.

6.3.2. Специфическая терапия

Применение постоянной ЛАГ-специфической терапии требуется в 3-х группах больных с ХТЭЛГ:

1. Больные с ХТЭЛГ, которым отказано в проведении операции (неоперабельная форма) (рис. 4).
2. Больные, перенесшие операцию тромбэндартерэктомии, но имеющие остаточную ЛГ (резидуальная/ персистирующая форма).
3. Больные с ХТЭЛГ, отказавшиеся от предложенного оперативного лечения.

Теоретическая база в пользу применения ЛАГ-специфической терапии при ХТЭЛГ основывается на физиологических, патоморфологических, а также функциональных сходствах этих форм ЛГ. Помимо обструкции проксимального русла морфологическая картина ХТЭЛГ характеризуется поражением микрососудистого русла легких, что служит обоснованием для применения препаратов, используемых для лечения ЛАГ. Так, при анализе гистологической картины дистальных легочных артерий у больных ХТЭЛГ в неокклюзированных областях могут развиваться неотличимые от ЛАГ проявления легочной артериопатии, в том числе плексиформные поражения. Как при ЛАГ, у больных ХТЭЛГ определяются повышенные уровни эндотелина-1 в плазме крови, нарушения в системе тромбоксан/ простаглицлин, нарушение продукции оксида азота, которые тесно коррелируют с показателями гемодинамики и клинической тяжестью заболевания.

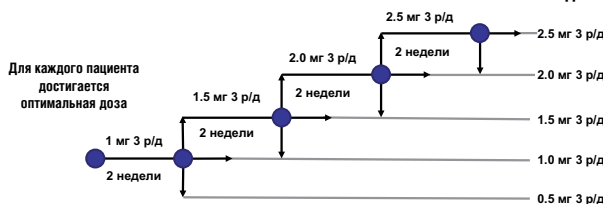
нительных свойств – цитопротективных, антипролиферативных, антиагрегационных и т.д. Они воздействуют на мишени патогенеза заболевания – избыточную активацию системы эндотелина (антагонисты рецепторов эндотелина), дефицит эндогенного простаглицлина (аналоги простаглицлина – простааноиды) и оксида азота (ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, стимуляторы гуанилатциклазы). Патогенетическая терапия направлена на улучшение и стабилизацию клинического состояния, переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей, позитивную динамику качества жизни больных, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях, а также улучшение прогноза больных. Однако у больных с ХТЭЛГ имеется очевидный дефицит доказательной базы. За последние 10 лет было проведено несколько пилотных и рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые продемонстрировали возможность различных ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ХТЭЛГ в плане улучшения толерантности к физическим нагрузкам и гемодинамических параметров.

Стимуляторы гуанилатциклазы

Риоцигуат – представитель нового класса лекарственных препаратов, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы. Препарат имеет двойной механизм действия, так как, с одной стороны, он напрямую, независимо от эндогенного оксида азота, стимулирует растворимую гуанилатциклазу, с другой стороны – повышает чувствительность растворимой гуанилатциклазы к эндогенному NO. За счет повышения уровня цГМФ риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферативного, воспалительного и фиброзного эффектов, что было показано на экспериментальных моделях ЛГ. В РКИ фазы II риоцигуат у больных с ХТЭЛГ вызывал достоверное снижение ЛСС к 12 неделе терапии, а также значительный прирост дистанции в 6МХ.

Рисунок 5. Схема титрации риоцигуата

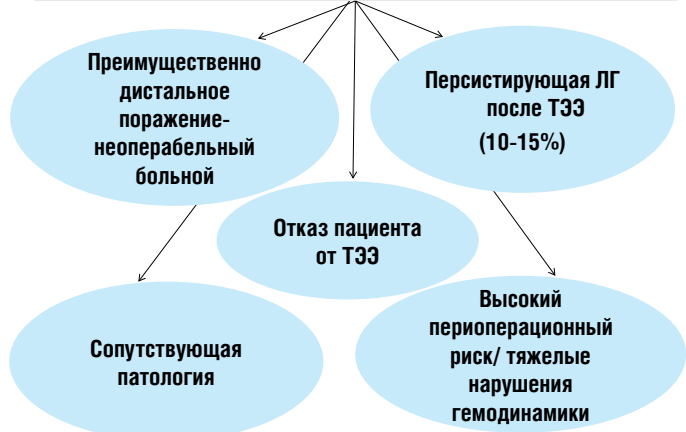
- Индивидуальная титрация препарата путем изменения дозы каждые 2 недели на основании результатов измерения АД до приема первой утренней дозы:
 - ≥ 95 мм рт. ст.: повышение дозы
 - 90–94 мм рт. ст.: сохранение дозы без изменения
 - <90 мм рт. ст. при отсутствии симптомов гипотензии: уменьшение дозы
 - <90 мм рт. ст. при наличии симптомов гипотензии: прекращение лечения на 24 часа и возобновление с минимальной дозы 0,5 мг



РКИ фазы III CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Trial – 1) стало первым исследованием по оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии у больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ, в котором были получены убедительные позитивные результаты. 261 пациент с неоперабельной формой ХТЭЛГ или персистирующей (резидуальной) ЛГ после ТЭЭ (27% больных), ранее не получавших ЛАГ-специфические препараты, были рандомизированы для получения риоцигуата или плацебо в соотношении 2:1.

Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг три раза в сутки. Каждые 2 недели в зависимости от уровня АД и симптома-

Рисунок 4. Категории пациентов ХТЭЛГ, которым необходима ЛАГ-специфическая терапия



Современные ЛАГ-специфические препараты обладают не только вазодилатирующей способностью, но и рядом допол-

тики осуществлялась титрация дозы до максимальной – 2,5 мг Х 3 раза в сутки. Алгоритм титрации представлен на рисунке 5. В исследовании максимальная разовая доза риоцигуата 2,5 мг была достигнута у 77% больных. К 16 неделе лечения риоцигуат обеспечивал прирост дистанции в Т6МХ на 46 м по сравнению с плацебо (первичная конечная точка) ($p < 0.001$). Причем улучшение результатов Т6МХ было достоверным как в группе неоперабельных больных (+54 м), так и при резидуальных формах заболевания (+27 м). При изучении вторичных конечных точек позитивные, высокодостоверные результаты были получены при оценке динамики гемодинамических показателей (ЛСС, ДЛАСр., СИ), мозгового Na-уретического пептида, ФК, индекса одышки по Боргу, показателей качества жизни. Не было отмечено достоверных различий между группами по влиянию на время до развития клинического ухудшения.

В открытом исследовании CHEST-2 при оценке долгосрочной эффективности и безопасности риоцигуата данные 2-х летнего наблюдения за больными, получавшими риоцигуат, доказали стабильный положительный эффект терапии: у 86% пациентов не отмечалось признаков клинического ухудшения, выживаемость пациентов составила 96%. Наиболее частыми побочными эффектами были диспепсия, головокружение, головная боль.

С учетом результатов РКИ CHEST-1/2 риоцигуат следует рассматривать в качестве препарата первого выбора у больных с неоперабельными или резидуальными формами ХТЭЛГ. С 2014 г. риоцигуат одобрен в нашей стране для лечения не только ЛАГ, но и при неоперабельных и резидуальных формах ХТЭЛГ.

Простаноиды – перспективная группа препаратов, которые помимо вазодилатирующего эффекта обладают антиагрегационным, противовоспалительным, антипролиферативным действием. Простагландин I₂ – мощный эндогенный вазодилатор с антиагрегационным, антипролиферативным и цитопротективным свойствами, которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции. У больных с ХТЭЛГ показано нарушение продукции простациклина, о чем свидетельствует снижение экспрессии простаглицинсинтазы в легочных артериях и уменьшение синтеза простациклина.

Илопрост – химически стабильный аналог простациклина, единственный зарегистрированный в нашей стране препарат в ингаляционной форме, рекомендованный для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭЛГ. Ингаляционная форма илопроста обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной циркуляции.

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании AIR-1 эффективность илопроста оценивалась у 203 больных с ЛАГ различной этиологии, 57 из них имели ХТЭЛГ (неоперабельные формы). Повторные ингаляции в течение дня проводились 6-9 раз по 2,5-5 мкг на ингаляцию (в среднем до 45 мкг в сутки). Илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, достоверно снижал ЛСС и частоту клинических событий. При использовании УЗ-небулайзеров длительность ингаляции составляет 5-10 мин. Илопрост отличается хорошей переносимостью. Наиболее частыми побочными эффектами были приливы и боли в челюсти.

С 2010 г. ингаляционный илопрост одобрен для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельных форм

ХТЭЛГ в нашей стране. В настоящее время ингаляционный илопрост является препаратом 2-й линии для постоянного лечения пациентов с ХТЭЛГ при наличии неоперабельной ХТЭЛГ или резидуальной формы после проведенной ТЭЭ. Препарат рекомендуется для назначения в виде моно- и комбинированной терапии. Ингаляционный илопрост рекомендуется для применения в раннем послеоперационном периоде: при сохранении резидуальной ЛГ (ЛСС >500 дин/с/см⁵) целесообразно назначение по схеме: 2 мл (1 ампула, 10 мкг) каждые 2-3 часа через контур ИВЛ – до 9 ингаляций в сутки.

Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ)

Эндотелин-1 (ЭТ-1) – пептид эндотелиального происхождения, характеризующийся мощным вазоконстрикторным и митогенным свойствами в отношении гладкомышечных клеток. Эффекты ЭТ-1 реализуются за счет воздействия на два типа рецепторов – типа А (ЭТА), локализующихся на гладкомышечных клетках и типа В (ЭТВ), локализующихся на эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Активация ЭТА- и ЭТВ-рецепторов гладкомышечных клеток оказывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Стимуляция ЭТВ-рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции оксида азота и освобождению простациклина. Активация системы эндотелина у больных ЛГ является обоснованием для использования антагонистов рецепторов к эндотелину, блокирующих ЭТА-рецепторы или одновременно оба типа рецепторов – ЭТА и ЭТВ.

Бозентан – первый препарат из класса АРЭ неселективно-го действия, блокирующий оба типа рецепторов. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension) изучалась безопасность и эффективность бозентана у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. У 157 больных с неоперабельной ХТЭЛГ терапия бозентаном в течение 16 недель по сравнению с плацебо приводила к улучшению таких показателей легочной гемодинамики как ЛСС и сердечный индекс. При этом влияние препарата на дистанцию в Т6МХ (+2 м) оказалось недостоверным. ФК и время до развития клинического ухудшения в результате терапии бозентаном по сравнению с плацебо существенно не менялись. Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных, дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом гепатотоксического эффекта бозентана является дозозависимая конкуренция с переносчиком желчных кислот, что приводит к их задержке в гепатоцитах. Терапия бозентаном требует ежемесячного контроля уровня трансаминаз в крови.

Рекомендуется назначение препарата в стартовой дозе 62,5 мг дважды в сутки с последующим увеличением дозы до 125 мг два раза в день под тщательным ежемесячным контролем ферментов печени. Бозентан может вызывать развитие анемии, что требует контроля уровней гемоглобина и гематокрита крови, а также задержку жидкости с появлением периферических отеков. У женщин, принимающих бозентан, необходима адекватная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта.

Амбризентан – несульфонамидный АРЭ, производное пропановой кислоты, селективный антагонист рецепторов эндотелина типа А. В настоящее время препарат изучается в РКИ у больных ХТЭЛГ.

АРЭ (бозентан, амбризентан) являются препаратами для лечения ХТЭЛГ 3-й линии:

- Бозентан 62,5 мг x 2 раза (стартовая дозировка), рекомендуется повышение дозы до 125 мг x 2 раза в сутки через 4 недели под контролем уровня трансаминаз.

- Амбризентан 5-10 мг 1 раз в сутки.

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

Силденафил – мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5), предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузки ПЖ. Ингибиторы фосфодистеразы типа 5 (ИФДЭ-5) обладают антипролиферативным эффектом. В нашей стране с 2011 г. для лечения больных ЛГ одобрен силденафил. К настоящему времени накоплены данные, демонстрирующие его хорошую переносимость и эффективность у больных с ЛГ различной этиологии. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при ИЛГ, ЛГ, ассоциированной с СЗСТ, ВПС, при ХТЭЛГ в разовых дозах 25-75 мг 2-3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам. Описаны редкие побочные эффекты препарата – головная боль, заложенность носа, приливы, нарушение зрения, диспепсия.

В РКИ SUPER-1 включались только больные с ЛАГ (n=278), которые получали силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, что приводило к улучшению клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам. Одобренная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки. Однако стабильный эффект лечения отмечался только при применении дозы 80 мг 3 раза в сутки.

В единственном РКИ у 19 больных с ХТЭЛГ при 12-недельном назначении силденафил по сравнению с плацебо приводил к достоверному снижению ЛСС и улучшению ФК, без существенного различия в динамике дистанции в Т6МХ. В настоящее время при ХТЭЛГ возможно назначение силденафила off-label.

Антагонисты кальция могут назначаться больным с ХТЭЛГ в редких случаях при положительной ОФП по данным КПОС, что указывает на присутствие вазоспастического компонента. Препаратами выбора являются дигидропиридиновые производные или дилтиазем (при склонности к тахокардии). Однако эффективность антагонистов кальция в высоких дозах при ХТЭЛГ не доказана. В качестве дополнительной терапии этот класс препаратов востребован при сопутствующей АГ или ИБС.

6.4. Баллонная ангиопластика легочных артерий

Развитие эндоваскулярных технологий направлено на разработку альтернативной методики лечения неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ. Баллонная ангиопластика может рассматриваться у ряда пациентов с ХТЭЛГ в случае невозможности оперативного лечения или резидуальной ЛГ после операции легочной ТЭЭ, хотя надежная доказательная база пока отсутствует. Тем не менее, в рекомендациях, принятых Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом в 2015 году, ангиопластика при дистальном типе поражения легочных артерий вошла в структуру алгоритма лечения ХТЭЛГ с уровнем доказательности IIb.

Баллонная ангиопластика ЛА при ХТЭЛГ представляет собой сложное многоэтапное вмешательство, требующее специальной подготовки бригады. Фиброзирующее поражение множества сегментарных ветвей, распространение пораже-

ния до уровня субсегментарных артерий, высокое давление в легочной артерии затрудняют выполнение вмешательства и могут приводить к развитию различных осложнений. К этому следует добавить трудности катетеризации дистальных ветвей ЛА и опасности введения больших объемов контрастного вещества. Требуется тщательная подготовка больного к процедуре, в том числе медикаментозная, а во время вмешательства должен постоянно присутствовать анестезиолог или специалист по интенсивной терапии.

К настоящему времени в ряде стран, включая Россию, накоплен определенный позитивный опыт, демонстрирующий улучшение функционального и гемодинамического статуса у пациентов с дистальной формой заболевания. У большинства больных удается снизить ДЛА и ЛСС, снизить уровень NT-proBNP. В среднем, для достижения позитивных результатов требуется проведение двух и более сессий с перерывами 14-21 дней.

Основной проблемой, как и при операциях ТЭЭ, является реперфузионный отек легких. По данным японских авторов, частота тяжелого реперфузионного отека, требующего применения методов вспомогательной или полной искусственной вентиляции легких, составила 6%. Факторами риска реперфузионного повреждения при ангиопластике являются: степень повышения ДЛА и ЛСС, большое количество открытых в результате одной процедуры сосудов (больше 2-х сегментарных артерий), первая выполненная у пациента процедура. Методами профилактики реперфузионного повреждения легких являются: поэтапное баллонирование пораженной артерии 2-мя или 3-мя баллонами, начиная с баллона минимального диаметра, до баллона, соответствующего референсному диаметру артерии. Форсированный диурез после вмешательства, использование СРАР-терапии и горизонтальное нахождение больного на контралатеральной стороне (на боку) в течение 12-и часов после вмешательства. В ряде случаев может потребоваться поддержка ЭКМО. Редким, но достаточно опасным осложнением процедуры является кровохаркание, развивающееся вследствие перфорации артерии проводником. В случае невозможности купирования осложнения введением протамина сульфата, предпринимается эндоваскулярное окклюзирование поврежденной артерии, которое в большинстве случаев купирует состояние.

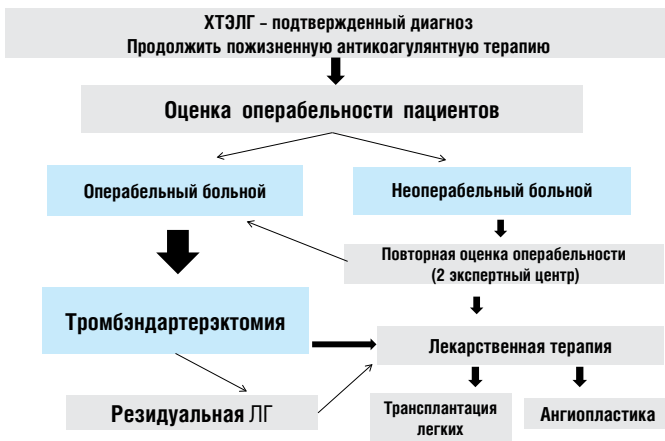
6.5. Трансплантация легких/комплекса сердце-легкие

Трансплантация легкого/легких или комплекса сердце-легкие может рассматриваться в качестве возможного варианта лечения у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или с тяжелой резидуальной ЛГ. С трансплантацией связаны такие проблемы, как дефицит донорских органов, пожизненное применение иммуносупрессантов, хронические инфекции. Риск осложнений значительно выше у пациентов, которым была проведена ТЭЭ с развитием резидуальной ЛГ. В лист ожидания не включаются пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года при функциональном классе III-IV с недавно развившимся ухудшением в виде тяжелой одышки или гемодинамической нестабильности. Общий уровень смертности после трансплантации у пациентов с ХТЭЛГ составляет около 20%, независимо от типа трансплантации (односторонняя, билатеральная или комбинация [сердце-легкие] с 5-летней выживаемостью – примерно 50%.

6.6. Алгоритм ведения пациентов

- После установления диагноза ХТЭЛГ начальные мероприятия связаны с соблюдением общих рекомендаций и назначением поддерживающей терапии.
- Пациенты с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ должны пожизненно получать антикоагулянты (рис. 6). Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин с достижением целевого МНО 2,5-3,5.
- Решение о выборе лечебной тактики у пациентов с ХТЭЛГ должно приниматься в Экспертном центре по проблеме ХТЭЛГ в результате междисциплинарного консилиума, включающего терапевтов, рентгенологов, хирургов, обладающих достаточным опытом оперативного лечения ХТЭЛГ (табл. 13).
- Легочная тромбэндартерэктомия показана всем пациентам с ХТЭЛГ, которые оцениваются в экспертном центре как операбельные.

Рисунок 6. Тактика ведения больных с ХТЭЛГ



- В случае признания пациента неоперабельным требуется повторная оценка операбельности во 2-ом экспертном центре.

Таблица 13. Рекомендации по лечению пациентов с ХТЭЛГ

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Всем пациентам с ХТЭЛГ рекомендована пожизненная антикоагулянтная терапия.	I	C
Оценка операбельности и выбор тактики лечения у всех пациентов с ХТЭЛГ должны проводиться в Экспертных центрах консилиумом врачей.	I	C
Оценка операбельности и определение других стратегий лечения должны проводиться у всех пациентов с ХТЭЛГ мультидисциплинарной командой экспертов.	I	C
Легочная ТЭЭ в условиях глубокой гипотермии с остановкой кровообращения рекомендована для лечения пациентов с ХТЭЛГ.	I	C
Риоцигуат рекомендуется для лечения больных с симптомами ХТЭЛГ в случае неоперабельной формы по заключению экспертной комиссии, включающей, как минимум, одного опытного хирурга, или при персистирующей/ резидуальной ХТЭЛГ после легочной ТЭЭ.	I	B
ЛАГ-специфические препараты могут быть назначены для лечения пациентов с симптомами ХТЭЛГ в случае невозможности проведения операции ТЭЭ вследствие наличия неоперабельной формы заболевания по оценке команды хирургов, включающей, как минимум, одного опытного хирурга с опытом проведения ТЭЭ или при резидуальной ЛГ после легочной ТЭЭ.	IIIb	B
Баллонная ангиопластика ЛА может быть рассмотрена для пациентов с ХТЭЛГ в случае неоперабельности или резидуальной форме ЛГ после ТЭЭ.	IIb	C

- ЛАГ-специфическая терапия может быть назначена в Экспертном центре по проблеме ЛГ после проведения соответствующих диагностических процедур.
- Предоперационная подготовка больного может включать назначение ЛАГ-специфической терапии сроком до 2 мес.
- Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде по усмотрению оперирующей бригады профилактически могут быть назначены ЛАГ-специфические препараты с парентеральным и ингаляционным путем введения. При наличии признаков резидуальной ЛГ может быть назначена постоянная ЛАГ-специфическая терапия.
- После операции ТЭЭ пациенты должны получать терапию лечебными дозами антикоагулянтов пожизненно. Предпочтительно назначение не прямых антикоагулянтов с целевым МНО 2,5-3,5. Эффективность других антикоагулянтов не доказана или находится в процессе исследования.
- Через 6-12 мес. после операции ТЭЭ все пациенты должны быть оценены на предмет резидуальной легочной гипертензии с использованием, при необходимости, инвазивных методов.
- Препаратом первого выбора для лечения больных с неоперабельными или резидуальными формами ХТЭЛГ является стимулятор гуанилатциклазы риоцигуат.
- Ингаляционный илопрост, как средство 2-й линии, можно рекомендовать в виде моно- и комбинированной терапии. АРЭ и силденафил рассматриваются в качестве лекарственных препаратов 3-й линии.
- Через 6 месяцев после назначения препарата целесообразно оценить его эффективность и принять решение о необходимости продолжения лечения.
- Баллонная ангиопластика может рассматриваться у ряда пациентов с ХТЭЛГ в случае невозможности оперативного лечения или резидуальной ЛГ после операции легочной ТЭЭ.
- Трансплантация легкого/ легких или комплекса сердце-легкие показана больным с ХТЭЛГ при неадекватном клиническом эффекте всех доступных методов лечения и должна проводиться только в экспертных центрах.

ГЛАВА 7. ТРЕБОВАНИЯ К ЭКСПЕРТНОМУ ЦЕНТРУ ПО ПРОБЛЕМЕ ХТЭЛГ

Для оптимизации медицинской помощи больным с ХТЭЛГ и другими формами ЛГ в нашей стране целесообразно формирование структуры экспертных центров. В соответствии с международными рекомендациями экспертным может считаться центр, в котором наблюдаются 50 и более больных с ЛАГ или ХТЭЛГ, ежемесячно выявляется не менее 2 новых случаев ЛАГ или ХТЭЛГ. Экспертным по проблеме хирургии ХТЭЛГ является центр, выполняющий ≥ 20 операций ТЭЭ в год с уровнем смертности $< 10\%$.

Экспертный центр должен:

1. Располагать высококвалифицированным персоналом:

- как минимум, два консультанта (кардиологи и/или пульмонологи) (специализация в области ЛГ);
- врач-радиолог (эксперт в области ЛГ);
- врач-кардиолог со специализацией ЭхоКГ;
- специалист по психологической помощи и социальной адаптации пациентов;
- обмен информацией (телефон, интернет).

2. Иметь в распоряжении рентген-эндоваскулярную лабораторию с возможностью проведения катетеризации и ангиопульмонографии, отделение интенсивной терапии, диагностическую службу (ЭхоКГ, КТ, радионуклидная лаборатория, нагрузочные пробы, оценка легочной функции).

3. Располагать установленными связями с другими диагностическими и лечебными службами:

- генетическая лаборатория;
- ревматологический центр;
- центр планирования семьи;
- хирургический стационар (тромбэндартерэктомия, трансплантация).

4. Осуществлять анализ клинических исходов (в том числе анализ выживаемости больных).

5. Участвовать в клинических исследованиях в области ЛАГ, включая фазы II и III.

6. Осуществлять образовательные программы.

7. Взаимодействовать с ассоциациями пациентов.

По мере накопления опыта хирургического лечения ХТЭЛГ улучшаются результаты операций. Достижение послеоперационной смертности $< 10\%$ возможно при интенсивном образовательном процессе и постоянном обучении на базе ведущих опытных центров. Влияние опыта оперативного лечения и количества хирургических вмешательств на результаты ТЭЭ было подтверждено в международном регистре ХТЭЛГ: летальность в центрах с проведением < 10 ТЭЭ в год достигала 7,4%, в то время как смертность в экспертных центрах, выполняющих > 50 операций в год, составила 3,5%.

Код по МКБ 10

I26 Легочная эмболия

КОМОРБИДНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ХСН)

Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В., Терещенко С.Н.

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

COMORBIDITY IN PATIENTS WITH HEART FAILURE (HEART FAILURE ACCORDING THE REGISTER)

Lazareva N.V., Oshchepkova E.V., Tereschenko S.N.

Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось изучение частоты сопутствующих заболеваний у больных ХСН.

Материал и методы: из 8700 больных, включенных в Регистр ХСН, для анализа были отобраны медицинские данные 6465 больных ХСН I-IV ФК (NYHA), у которых имелись наиболее полные медицинские данные в информационных картах Регистра. Сбор медицинских данных больных осуществлялся с помощью Регистра ХСН, представляющего собой компьютерную программу с удаленным доступом, позволяющим в режиме online осуществлять сбор медицинских данных из медицинских организация (поликлиник, кардиодиспансеров и стационаров).

Результаты: исследование проведено методом Регистра, в котором проведена оценка ряда сопутствующих заболеваний. В исследуемой выборке больных с ХСН среднего возраста 64±7 лет, среди них 42% женщин, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были: хроническая болезнь почек (ХБП) (48%), сахарный диабет (СД) (18%), анемия (15%), фибрилляция предсердий (ФП) (10%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (9%) и перенесенный инсульт в анамнезе (8%). Ограничение исследования – включены больные с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП) (по ЭКГ критериям).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, регистр больных хронической сердечной недостаточности, диагностика, коморбидность.

SUMMARY

The aim of the research was to study the frequency of comorbidity diseases in patients with heart failure (HF).

Materials and methods: medical data from 6 465 patients with HF I-IV class (NYHA) and the most complete information in the Registry records were selected for the analyses from 8700 patients, included in the CHF Registry. The data was collected with the help of the HF Register, that is a special computer program which allows to collect data from the medial institutions online.

Results: the research was conducted with the help of the Register, where a number of concurrent diseases was evaluated. The average age was 64±7 years in the selected patients with CHF, among them 42% were women, the most frequent concurrent diseases in the past medical history were: chronic kidney disease (48%), diabetes mellitus (18%), anemia (15%), atrial fibrillation (10%), chronic obstructive pulmonary disease (9%), stroke (8%). The restrictions of the research: the patients with the permanent atrial fibrillation were included in the study according to the electrocardiogram criteria.

Key words: Heart failure, register heart failure, diagnostics, comorbidity.

Сведения об авторах

Ощепкова Елена Владимировна	доктор медицинских наук, профессор, руководитель Отдела Регистров сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБУ «РКНПК» Минздрава РФ; 121552, 3-я Черепковская 15-а; e-mail: arthyplab@list.ru; телефон 8(495)-414-66-63
Терещенко Сергей Николаевич	заместитель Генерального директора ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, директор института экспериментальной кардиологии, руководитель Отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, профессор, д.м.н. ФГБУ «РКНПК» Минздрава РФ, 121552, 3-я Черепковская 15-а, e-mail: stereschenko@yandex.ru; телефон 8 (495) 414-61-17
Ответственный за связь с редакцией: Лазарева Наталия Витальевна	старший научный сотрудник, к.м.н. Отдела регистров сердечно-сосудистых заболеваний, Института клинической кардиологии им А.Л. Мясникова, ФГБУ «РКНПК» Минздрава РФ, 121552 г. Москва, ул 3-я Черепковская д 15 а; e-mail: n.lazareva@list.ru; телефон 8(495)414-66-08

Материал и методы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом ряда сердечно-сосудистых заболеваний – артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), воспалительных заболеваний миокарда и других поражений сердца, представляя собой последнюю стадию сердечно-сосудистого континуума.

Несмотря на определенные успехи в лечении больных с ХСН, достигнутые в течение последних десятилетий, прогноз этого заболевания остается неблагоприятным. Смертность больных ХСН по данным разных авторов варьирует в широких пределах от 5% в год до 70% в течение 3-х лет, что можно объяснить различным исследуемым контингентом больных [2].

ХСН является одной из наиболее частых причин госпитализаций особенно лиц пожилого возраста [1,2]. Ежегодно среди всех госпитализированных больных в стационаре проходят лечение 20 - 30% больных с ХСН. Расходы на стационарное лечение декомпенсированных больных ХСН достигают от 2/3 до 3/4 всех расходов здравоохранения в разных странах [3,4].

Почти треть больных с ХСН, прошедших стационарное лечение, нуждаются в повторной госпитализации в течение 6-12 месяцев в связи с декомпенсацией. Частота повторных госпитализаций пациентов с ХСН в течение 3-х месяцев после выписки из стационара достигает 47%, из них 16% повторно поступают в стационар в течение уже первого месяца [5].

Пожилой и старческий возраст больных, сопутствующие заболевания являются одним из ведущих факторов риска госпитальной смерти и высокого риска повторных госпитализаций от 3,5-15% при ХСН [6].

Кроме тяжести больных с ХСН и наличия тяжелых сопутствующих заболеваний большое значение в ухудшении течения заболевания и необходимости повторной госпитализации имеет нарушение/прекращение лечения (плохая приверженность больных к лечению).

Наиболее полную объективную картину коморбидности у больных ХСН можно получить с помощью Регистров ХСН (американские - ADHERE, OPTIMIZE-HF, GWTG-HF, французский - OFICA, испанский - RICA, итальянский - IN-HF Outcome). Клинические исследования имеют определенные ограничения, так как сопутствующие заболевания могут быть критериями исключения.

Среди сопутствующих заболеваний у больных с ХСН чаще всего встречаются сахарный диабет (СД) II типа, хроническая болезнь почек (ХБП), анемия, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и фибрилляция предсердий [7]. На прогноз ХСН влияют также депрессия, синдром апноэ во сне, заболевания печени, неправильное питание, болезни опорно-двигательного аппарата, дисфункция щитовидной железы и когнитивные нарушения [7].

С увеличением возраста (>65 лет) частота сопутствующих заболеваний прогрессивно увеличивается и в возрасте ≥ 85 лет более, чем у 90% больных с ХСН наблюдается 3 и более сопутствующих заболеваний. Проведенные ранее исследования у 122 630 больных ХСН старше 65 лет, показали, что у 55% больных ХСН было 4, а у 40% - 5 и более сопутствующих заболеваний [8, 9]

Развитие ХСН влечет за собой усугубление имеющихся или появление новых различных обменных нарушений, в частности, анемии, ухудшающей течение заболевания [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты сопутствующих заболеваний у больных ХСН.

В анализ включены медицинские данные 8700 больных с ХСН I–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA), 19-98 летнего возраста, прошедших обследование и лечение в поликлиниках, кардиодиспансерах и стационарах.

Критериями исключения были кардиомиопатии (дилатационные, гипертрофические, рестриктивные), пороки клапанов сердца, врожденные пороки, болезни перикарда, эндокарда.

Сбор медицинских данных больных осуществлялся с помощью Регистра ХСН, представляющего собой компьютерную программу с удаленным доступом, позволяющим в режиме on-line осуществлять сбор медицинских данных из вышеуказанных медицинских организаций (МО). Детальная характеристика Регистра ХСН была описана нами ранее [11]. МО, в которых проводился Регистр ХСН, были выбраны случайным образом по обращению организаторов Регистра к руководителям МО 9 субъектов РФ (Ивановская, Воронежская, Волгоградская, Томская, Кемеровская и Тюменская области, Алтайский и Красноярский края, г. Москва), которые приняли предложение участвовать в Регистре. Регистр функционирует с 2013 года по настоящее время в 2-х городских поликлиниках, 4 кардиодиспансерах (амбулаторные подразделения) и в 5 стационарах городских больниц. Для минимизации операторских ошибок до начала работы Регистра ХСН было проведено обучение врачей его ведению, разработано Руководство пользователя и определены права пользователей. В Регистр внесены данные о больных ХСН, прошедших лечение в период с 2010 по 2012 гг. Данные в Регистр ХСН вносились из амбулаторных карт (форма № 025/у) и завершенной стационарной истории болезни. В соответствии с Федеральными законами от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных» и № 149-ФЗ «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» информация поступает на сервер в обезличенном виде по сертифицированному выделенному каналу безопасности. Предусмотрено подписание информированного согласия больного о внесении его медицинских данных в Регистр ХСН.

Обследование больных ХСН проводилась в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности [13] (данные общеклинического обследования, анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, жалобы, длительность ХСН, физикальное обследование, инструментальные (ЭКГ; ЭХОКГ, дуплексное сканирование магистральных артерий головы; рентгенография органов грудной клетки) и лабораторные методы исследования (клинические и биохимические анализы крови, включая BNP и Pro-BNP, и анализ мочи).

Критериями анемии у мужчин было - содержание гемоглобина < 130 г/л и количества эритроцитов $< 4 \times 10^{12}/л$, у женщин - 120 г/л и $3,7 \times 10^{12}/л$ [14]

ХБП оценивалась по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы MDRD, исходя из содержания креатинина в плазме крови [15].

Степень АГ оценивалась в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению АГ [16].

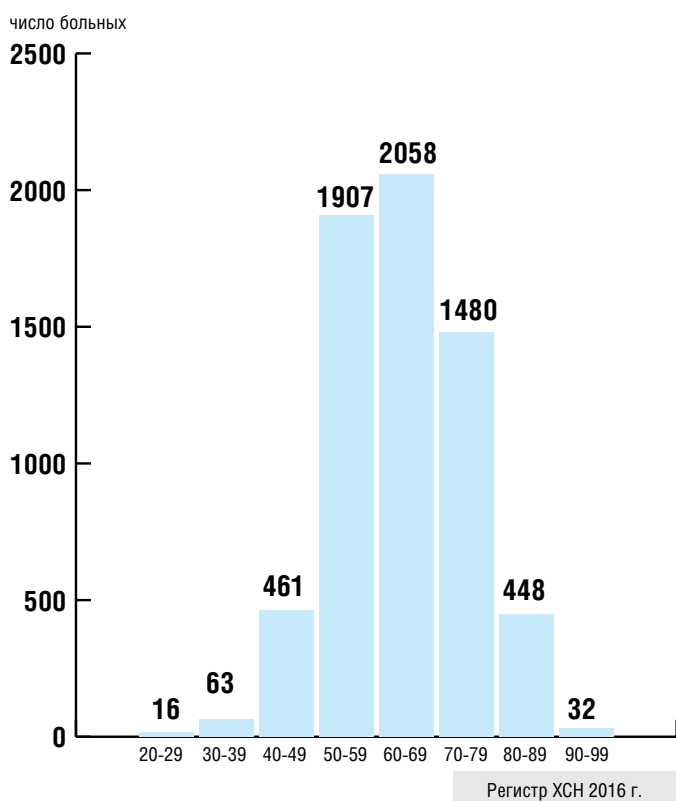
Из 8700 больных, включенных в Регистр ХСН, для анализа были отобраны медицинские данные 6465 больных, у которых имелись наиболее полные медицинские данные в информационных картах Регистра.

Анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ STATISTICA 10. Непрерывные переменные в зависимости от типа распределения представлялись как среднее \pm стандартное отклонение (STD), или как медиана \pm интерквартильный размах. Для анализа таблиц сопряженности χ^2 -Пирсона, где ($n>2$, $m>2$) применялся критерий χ^2 -Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение:

В исследуемой выборке больных с ХСН ($n=6465$) 84% больных были в возрасте 50–79 лет (средний возраст составил $64,5\pm 6,9$ лет). Изучаемая нами выборка больных была на 6–15 лет моложе, чем средний возраст больных ХСН, наблюдаемых в других Регистрах ХСН, средний возраст которых составил 70–73 года. (рис. 1). Обращает на себя внимание наличие больных ХСН в относительно молодом возрасте для этого заболевания - 40–49 лет (7%), а также невысокая доля больных (7%) в возрасте 80–89 лет и 90–99 лет.

Рисунок 1. Возраст больных ХСН



Распределение больных ХСН по функциональным классам было следующим: 53% больных было с II ФК ($n=3228$), 11% - III ФК ($n=591$) и 0,4% - IV ФК ($n=17$). I ФК ХСН выставлялся врачами у 27% ($n=2144$) больных. Эти данные отличаются от результатов Регистров, проведенных в Чехии, Швеции, Японии и США, в которые преимущественно были включены больные в основном более тяжелого функционального класса III-IV (39,1% и 47,2% соответственно) [18–24]. Обращает на себя внимание, что ФК в исследуемой нами выборке больных не был указан у 8% больных с ХСН. В литературе описана аналогичная ситуация, так, в Шведском Регистре у 29% больных ХСН врачами не указан ФК [23].

С увеличением возраста больных нарастает степень тяже-

сти ХСН. Больные с II ФК были в возрасте 66 ± 7 лет, с III ФК - 70 ± 7 лет и больные с IV ФК - 76 ± 9 лет ($p<0,01$). В исследуемой выборке больных пожилого и старческого возраста (70–99 лет) – было всего 30%, в отличие от других Регистров, в которых эта возрастная доля больных в основном преобладала [18–24].

В этиологической структуре ХСН доминирует ИБС в 85%, АГ в 84% и их сочетание. Аналогичные данные сообщаются в ряде зарубежных Регистров [18–24]. В большом количестве исследований (около 30) было показано, что ИБС является ведущей причиной развития ХСН в 50,3% случаев [25]. В Фремингемском исследовании получены несколько другие результаты [26]. Ведущей причиной ХСН была АГ (у 70% мужчин и 78% женщин), ИБС (у 59% мужчин и у 48% женщин). В многоцентровом Тайском Регистре ADHERE показано, что причиной ХСН в 65% случаев является АГ, в 47% случаев-ИБС; в Шведском Регистре АГ-в 54,2%, ИБС –в 43,7%; в Новозеландском Регистре АГ-62%, ИБС в 34% случаев [25,26,27].

В выборке обследованных больных ХСН у 84% ($n=5534$) в анамнезе отмечена АГ. На момент обследования АГ была выявлена только у 40% больных ($n=2164$), среди которых у 32% ($n=1734$) была I ст АГ (среднее САД - $144,5\pm 3,5$ мм рт.ст и ДАД - $87,2\pm 5,3$ мм рт.ст), у 6% ($n=328$) - II ст (среднее САД - $189,8\pm 9,7$ мм рт.ст и ДАД - $102,1\pm 9,8$ мм рт.ст) и у 2% ($n=102$) III ст. АГ (среднее САД - $205\pm 9,1$ мм рт.ст и ДАД - $107,9\pm 12,4$ мм рт.ст). Различия между анамнестическими данными об АГ и наличием таковой на момент обследования, по-видимому, связаны с приемом препаратов, назначенных врачами по показаниям ХСН, обладающих антигипертензивным действием (ИАПФ/АРА, БАБ и диуретики).

У 56% больных ХСН ($n=3124$) на момент обследования был нормальный уровень АД (среднее САД составило $123\pm 5,6$ мм рт.ст, а ДАД - $78\pm 4,7$ мм рт.ст). Артериальная гипотония выявлена у 2,4% ($n=136$) больных ХСН (среднее САД составило $96,8\pm 3,8$ мм рт.ст, а ДАД - $63,5\pm 5,64$ мм рт.ст). У 2% ($n=110$) больных ХСН отсутствовали показатели АД в медицинских документах.

У 85% ($n=5486$) больных ХСН был выставлен диагноз ИБС разных ФК. Опыт показывает, что диагноз ИБС зачастую не верифицируется врачами первичного звена здравоохранения с использованием необходимых диагностических исследований, нагрузочных тестов, в связи с чем в последующий анализ были выключены больные только с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) по критериям ЭКГ (Q инфаркт) и наличием медицинских выписок о проведенной реваскуляризации коронарных артерий. Эта группа больных составила 1870 человек (29% из всей выборки больных ХСН), из них у 28% ($n=1541$) были ЭКГ критерии инфаркта миокарда и у 20% ($n=329$) в анамнезе - реваскуляризация коронарных артерий. Эти данные согласуются с данными литературы. В Регистрах ADHERE и OPTIMIZE-HF 22 и 31% больных ХСН перенесли ИМ [21, 22].

АГ, ИБС и перенесенный ИМ в последующем анализе частоты сопутствующих заболеваний не учитывался, в связи с тем, что эти заболевания являются этиологическими факторами в развитии ХСН.

Анализ частоты сопутствующих заболеваний у больных с ХСН показал следующее (табл. 1). В анамнезе 8% ($n=412$) больных ХСН перенесли инсульты (ишемические/ геморрагические/ неуточненные) и транзиторные ишемические атаки (ТИА). Сахарный диабет II типа диагностирован - у 18% больных ХСН.

Таблица 1. Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний у больных ХСН по данным регистров ХСН

	Регистр ХСН	Америк Регистр (ADHERE)	Европейский Регистр (EHFStII)	Франция (OFICA)	Италия (IN-HF Outcome)	Япония (ATTEND)	Испания (RICA)
n	8700 (6465)	105 388	3580	1658	1855	4842	2051
Ср возраст, лет	64±7	74±14	70±13	79 (70-86)	72±12	73±14	78±7
Жен (%)	42	52	39	45	40	42	53
СД II типа (%)	18	44	33	31	40	34	44
ХБП (III-IV ст) (%)	16	30	17	23	33	-	59
Анемия (%)	12	53	15	-	39	-	45
ХОБЛ (%)	9	31	19	21	30	10	27
ФП (%)	10	31	39	38	38	40	53
Инсульт	8	-	-	-	-	-	-

Частыми симптомами, как при ХСН, так и ХОБЛ является одышка, в том числе при физической нагрузке, сердцебиение и другие симптомы (повышенная утомляемость), которые существенно ограничивают физическую активность больных [28,29]. Частота ХОБЛ в исследуемой нами выборке больных ХСН составила 9%. Наблюдается увеличение частоты ХОБЛ с увеличением тяжести ХСН. У больных с II ФК ХОБЛ выявлена в 9% (n=283), с III ФК в 13% (n=80) случаев (табл. 3).

Результаты исследований свидетельствуют о достаточно высокой частоте ХОБЛ у больных ХСН. Так, по данным различных Регистров, частота ХОБЛ у больных ХСН варьирует от 10 до 31% (табл. 1) [20-25]. Эти заболевания имеют общие факторы риска, схожую клиническую картину и общность некоторых механизмов патогенеза.

ХОБЛ и ХСН взаимно отягощают течение заболевания и являются прогностически неблагоприятными. Диагностика при сочетании ХСН и ХОБЛ представляет определенные трудности. В клинической практике врача представляет трудность дифференциальной диагностики этих двух заболеваний без дополнительного специального обследования.

По данным популяционных исследований у больных ХОБЛ, риск сердечно-сосудистой смерти повышен в 2-3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества всех причин смерти [28-29]. Настороженность врача в отношении возможности сочетания этих двух заболеваний, проведение тщательного клинического осмотра и обследования позволяют снизить частоту диагностических ошибок, диагностировать ХОБЛ и проводить, помимо лечения ХСН, специфическое ле-

чение ХОБЛ, что также позволит улучшить структурно-функциональное состояние легких и правых отделов сердца, и тем самым улучшить прогноз у этих больных.

Анемия является еще одним из наиболее распространенных заболеваний у больных ХСН, особенно при тяжелом течении, составляя от 15 до 53% [20-25,30]. В мета-анализе 34 исследований, в которые было включено 153 тыс больных ХСН - у 37,2% больных была анемия. Частота анемии, по данным различных Регистров ХСН, варьирует от 15% до 53% (табл. 1). Причинами большого разброса встречаемости анемии, могут быть - различная тяжесть ХСН и различные диагностические критерии анемии. Частота анемии увеличивается с прогрессированием ХСН и выраженностью нарушения функции почек. Анемия усугубляет течение ХСН. В клинической практике хорошо известен кардиоренальный синдром. Анемия, связанная с ХБП, может способствовать развитию ХСН [30].

В обследованной нами выборке анемия по критериям ВОЗ (у мужчин - Hb <130 г/л и эритроцитов <4 x 10¹²/л, у женщин - Hb <120 г/л и 3,7 x 10¹²/л [14]) выявлена у 15% больных ХСН, из них у 10% - мужчин и у 5% женщин с ХСН. С нарастанием степени тяжести ХСН частота и выраженность анемии прогрессирует у больных с III-IV ФК, встречается у 20-60% больных (табл. 2). Анемия, связанная с заболеваниями почек, способствует развитию ХСН, в клинической практике хорошо известен кардиоренальный синдром [33]. Показано, что развитие анемии у больных ХСН является причиной частых повторных госпитализаций, прогрессирования заболевания и летальных исходов. [32].

Таблица 2. Частоты сопутствующих заболеваний в зависимости от ФК ХСН

	I ФК (n=2144)	II ФК (n=3228)	III ФК (n=591)	IV ФК (n=17)
СД II типа	299 (14%)	670 (21%)	167 (28%)	7 (41 %) *
ХОБЛ	120 (5%)	283 (8%)	80 (13%)	1 (6%)
Анемия (муж)	163/1234 (13%)	282/1602 (18%)	10/51 (20%)	2/6 (33%)*
Анемия (жен)	71/576 (12%)	133/1220 (11%)	12/60 (20%)	6/9 (66%)*
ХБП III-IV ст	277 (13%)	595 (18%)	149 (25%)	2 (12%)
Фибрилляция предсердий	74 (3%)	425 (13%)	123 (21%)	3 (18%)

* с увеличением тяжести ФК НК прогрессирует количество сопутствующих заболеваний, критерий хи-квадрат Пирсона подтвердил достоверность выявленной зависимости (p<0,00001).

Таблица 3. Частота ХБП в зависимости от ФК ХСН

	I ФК (n=2144)	II ФК (n=3228)	III ФК (n=591)	IV ФК (n=17)
ХБП II ст СКФ (60-89 мл/мин/1.73 м ²)	775 (36%)	1105 (34%)	180 (30%)	3 (17%)
ХБП III ст СКФ (30-59 мл/мин/1.73 м ²)	249 (12%)	534 (16%)	141 (24%)	2 (12%)
ХБП IV ст СКФ (15-29 мл/мин/1.73 м ²)	26 (1,2%)	59 (2%)	46 (8%)	0

Функциональное состояние почек играет важную роль в патогенезе ХСН. Почки являются «органами-мишенями» для ряда нейрогуморальных систем и играют важную роль в регуляции центральной и периферической гемодинамики при ХСН [32-35].

У 48% исследуемых нами больных с ХСН наблюдается снижение функции почек: от незначительного снижения СКФ - II стадия до существенного снижения - IV стадия ХБП. II стадия ХБП выявлялась у 32% больных и существенное снижение функции почек (III-IV стадия) - 16% больных ХСН. У остальных больных, особенно с I-II ФК - функция почек была сохранной. Наблюдается прогрессивное ухудшение функции почек с утяжелением ФК ХСН (табл. 3). При I-II ФК сниженная функция почек (III-IV стадия ХБП) наблюдалось у 16% больных, и больных с III-IV ФК ХСН - у 31%.

По данным литературы, распространенность ХБП у больных ХСН наблюдается от 20 до 59% в зависимости от диагностических критериев СКФ. Так, по данным Casado ХБП III стадия выявлена у 63% больных с ХСН [37-39]

По данным Регистра RICA, также выявлена высокая распространенность почечной недостаточности у 59,5% больных с ХСН, как в целом по группе, так и у больных с сохранной ФВ ЛЖ [24]. В нашем исследовании III-IV стадия ХБП наблюдалась только у 16% больных, что, по-видимому, связано с меньшей долей тяжелых больных ХСН III-IV ФК и более молодым возрастом в сравнении с больными ХСН, включенными в другие Регистры.

Одной из причин развития ХСН и ее более тяжелого варианта течения является фибрилляция предсердий (ФП) [40]. В данной работе оценивалась только постоянная форма ФП

по данным ЭКГ. Пароксизмальная форма ФП не учитывалась, так как данные в Регистре были представлены только анамнестически и не подтверждены медицинскими документами. Постоянная форма ФП выявлена у 10% больных (n=627), с II-III ФК, среднего возраста 70±8 лет.

Эти данные согласуются с данными литературы. Так, ФП была выявлена у 10,3% больных ХСН [40]. В ряде Регистров ХСН частота выявления фибрилляции предсердий у больных ХСН была значительно выше и составила 31-40%, что, по-видимому, связано с определенными критериями включения. В эти исследования включались постоянная и пароксизмальная формы ФП (табл. 1) [20-25]. Частота ФП увеличивается с утяжелением функционального класса ХСН.

Наличие сахарного диабета II типа способствует более тяжелому течению ХСН. Результаты мета-анализов рандомизированных клинических исследований SOLVD, RESOLVD, BEST, ALLHAT и других, показали, что у больных СД, по сравнению с больными без СД, увеличивается частота повторных госпитализаций больных ХСН в связи с декомпенсацией ХСН [41-43]. В исследовании DIABHYCAR ежегодная смертность больных с СД и ХСН была в 12 раз выше, чем у больных с СД без ХСН (36,4 и 3,2 %) [44]. В Американском когортном исследовании, включавшем 151 738 больных СД с ХСН старше 65 лет, 5-летняя выживаемость составила 12,5 %, тогда как у больных с СД без ХСН— 80 % [45].

У исследуемых нами больных с ХСН частота СД составила 18%. В зарубежных Регистрах OFICA, EHFSII, ATTEND, RICA в 31 - 44% случаев диагностировался СД [46,47,20,24].

Далее проведен анализ частоты сочетания сопутствующей

Таблица 4. Частота сопутствующих заболеваний у больных ХСН с разными функциональными классами

Число сопутствующих заболеваний		I ФК	II ФК	III-IV ФК
Отсутствие СЗ	n	710	837	108
	%	33	26	18
1	n	1046	1360	228
	%	49	42	37
2	n	332	746	176
	%	15	23	29
3	n	48	227	74
	%	2	7	12
4	n	8	54	19
	%	0,4	1,7	3,1
5	n	0	4	3
	%	0	0,1	0,5

* с прогрессированием ФК НК распределение количества сопутствующих заболеваний смещается в сторону их увеличения. Для доказательства отличия полученных результатов от случайного распределения по группам был использован критерий хи-квадрат Пирсона, который подтвердил достоверность выявленной зависимости ($p < 0,00001$)

Таблица 5. Частота сопутствующих заболеваний у больных ХСН в зависимости от возраста

Число сопутствующих заболеваний		<60 лет	≥60 лет
Отсутствие СЗ	п	641	1014
	%	32	25
1	п	948	1686
	%	47	42
2	п	319	935
	%	16	23
3	п	64	285
	%	3	7
4	п	9	72
	%	0,4	1,8
5	п	0	7
	%	0	0,18

*С увеличением возраста количество сопутствующих заболеваний встречаются чаще, критерий хи-квадрат Пирсона подтверждает это предположение ($p < 0,00001$)

щих заболеваний (СЗ) в зависимости от степени тяжести ХСН (табл. 4), число которых прогрессивно увеличивается с нарастанием степени тяжести ХСН.

Одно СЗ встречается у 48%, 42% и 37% больных с I, II и III-IV ФК соответственно. Наиболее часто встречается сочетание двух заболеваний у 15%, 23% и 28% больных с I, II и III-IV ФК. Сочетание 3-5 СЗ было в 3-6 раз чаще у больных с III-IV ФК, чем у больных с I и II ФК.

Проведен анализ сочетания СЗ у больных ХСН в зависимости от возраста. В первую группу вошли больные <60 лет, а во вторую >60 лет. В группе больных старше 60 лет прогрессивно увеличивается число СЗ. Сочетание 2-3 СЗ в 1,4-2,3 раза чаще, чем в группе больных моложе 60 лет (табл. 5).

Исследование проведено методом Регистра, в котором проведена оценка ряда сопутствующих заболеваний. Ограничение исследования – включены больные с постоянной фор-

мой ФП (по ЭКГ критериям).

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями в исследуемой выборке больных с ХСН среднего возраста 64 ± 7 лет, среди них 42% женщин (по данным Регистра ХСН), были с ХБП (48%), СД (18%), анемия (15%), ФП (10%), ХОБЛ (9%) и перенесенный инсульт в анамнезе (8%).

Меньшую частоту сопутствующих заболеваний в исследуемой выборке больных ХСН, в сравнении с данными других Регистров, можно объяснить возрастом больных: (старше 70 лет было только 30%) и относительно небольшой долей тяжелых больных с III-IV ФК (11,4%).

Частота сопутствующих заболеваний увеличивается с увеличением тяжести ХСН. Наибольшая частота и сочетание сопутствующих заболеваний отмечена у больных ХСН III-IV ФК.



метопролола сулцинат

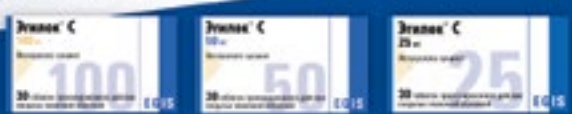
- Для плановой терапии больных с ИБС и АГ¹
- Включен в современные рекомендации по лечению ХСН²

1. Инструкция по применению препарата ЭГИЛОК С (метопролола сулцинат) (таблетки, раствор для инъекций). 2. Российские рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности. 3. Российские рекомендации по лечению артериальной гипертензии. 4. Российские рекомендации по лечению ишемической болезни сердца. 5. Российские рекомендации по лечению острого коронарного синдрома. 6. Российские рекомендации по лечению стенокардии напряжения. 7. Российские рекомендации по лечению мерцательной аритмии. 8. Российские рекомендации по лечению синусовой брадикардии. 9. Российские рекомендации по лечению атриовентрикулярной блокады. 10. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады II и III степени. 11. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады I степени. 12. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады II степени. 13. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады III степени. 14. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады IV степени. 15. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады V степени. 16. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады VI степени. 17. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады VII степени. 18. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады VIII степени. 19. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады IX степени. 20. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады X степени. 21. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XI степени. 22. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XII степени. 23. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XIII степени. 24. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XIV степени. 25. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XV степени. 26. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XVI степени. 27. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XVII степени. 28. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XVIII степени. 29. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XIX степени. 30. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XX степени. 31. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXI степени. 32. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXII степени. 33. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXIII степени. 34. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXIV степени. 35. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXV степени. 36. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXVI степени. 37. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXVII степени. 38. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXVIII степени. 39. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXIX степени. 40. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXX степени. 41. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXXI степени. 42. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXXII степени. 43. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXXIII степени. 44. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXXIV степени. 45. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXXV степени. 46. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXXVI степени. 47. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXXVII степени. 48. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXXVIII степени. 49. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XXXIX степени. 50. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XL степени. 51. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XLI степени. 52. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XLII степени. 53. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XLIII степени. 54. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XLIV степени. 55. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XLV степени. 56. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XLVI степени. 57. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XLVII степени. 58. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XLVIII степени. 59. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады XLIX степени. 60. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады L степени. 61. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LI степени. 62. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LII степени. 63. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LIII степени. 64. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LIV степени. 65. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LV степени. 66. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LVI степени. 67. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LVII степени. 68. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LVIII степени. 69. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LIX степени. 70. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LX степени. 71. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXI степени. 72. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXII степени. 73. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXIII степени. 74. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXIV степени. 75. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXV степени. 76. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXVI степени. 77. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXVII степени. 78. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXVIII степени. 79. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXIX степени. 80. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXX степени. 81. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXI степени. 82. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXII степени. 83. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXIII степени. 84. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXIV степени. 85. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXV степени. 86. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXVI степени. 87. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXVII степени. 88. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXVIII степени. 89. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXIX степени. 90. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXX степени. 91. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXXI степени. 92. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXXII степени. 93. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXXIII степени. 94. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXXIV степени. 95. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXXV степени. 96. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXXVI степени. 97. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXXVII степени. 98. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXXVIII степени. 99. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXXIX степени. 100. Российские рекомендации по лечению атриоventрикулярной блокады LXXXX степени.

2 000 000 4011 Фармацевтический завод ЭГИС, Москва



РЕСТАНА



РН: ПП-001351

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС». Представительство в России.
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8. Тел: (495) 363-39-66. Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Список литературы

1. Metra M., Ponikowski P., Dickstein K. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:684-694.
2. Ho K., Anderson K. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88:107-15.
3. Butler J., Kalogeropoulos A. Worsening Heart Failure Hospitalization Epidemic. // *J Am Coll Cardiol* 2008;52(6):435-437.
4. Ryden-Bergsten T., Andersson F. The health care costs of heart failure in Sweden. // *J Intern Med.* 1999;246(3):275-284.
5. Hamner J.B., Ellison K. Predictors of hospital readmission after discharge in patients with congestive heart failure. // *Heart & Lung* 2005;34(4):231-239.
6. Ruigomez A., Michel A., Martin-Perez M. et al. Heart Failure hospitalization: An important prognostic factor for heart failure re-admission and mortality. *International Journal of Cardiology* 2016;220:855-861.
7. A. Conde-Martel, M. Hernandez-Meneses. Prevalence and prognostic meaning of comorbidity in heart failure. *J Revista Clinica Espanola (English Edition), Volume 216, Issue 4, May 2016, Pages 222-228.*
8. Braunstein JB, Anderson GF et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1226-33.
9. Wong CY, Chaudhry SL, et al. Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure. *Am J Med.* 2011;124:136-43.
10. Van DV, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlstrom U, Tavazzi L, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:103-112.
11. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Сатлыкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Создание в Российской Федерации регистра для оценки степени выполнения врачами рекомендаций по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. «Терапевтический архив» 2014 №1, стр. 66-71. // Oshchepkova E.V., Lazareva N. V., Satlykov D.F., Tereshchenko S. N. Creation in the Russian Federation of the register for an assessment of extent of performance by doctors of recommendations about diagnostics and treatment of chronic heart failure. "Therapeutic archive" of 2014 No. 1, p. 66-71.
12. Ощепкова ЕВ, Лазарева НВ, Сатлыкова ДФ, Терещенко СН. Первые результаты Российского Регистра ХСН. Журнал «Кардиология» 2015;55:22-28 // Oshchepkova YeV, Lazareva NV, Satlykova DF, Tereshchenko SN. Pervye rezultaty Rossiyskogo Registra KhSN. *Zhurnal «Kardiologiya»* 2015;55:22-28
13. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности» Журнал «Кардиологический вестник» №2; 2016: стр 3-33. // *Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie khronicheskoy i ostroy serdechnoy nedostatochnosti» Zhurnal «Kardiologicheskii vestnik» №2; 2016: str 3-33.*
14. McLean E, Cogswell M, Egli I et al. Worldwide prevalence of anemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009;12:177-84.
15. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегия кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал 2014;№8 (112): 37. // *Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaya bolezнь pochek: strategiya kardio-nefroproteksii. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2014;№8 (112): 37.
16. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Журнал «Системные гипертензии». - 2010; №3. - 34. // *Diagnostika i lechenie arterialnoy gipertenzii. Rossiyskie rekomendatsii (chetvertyy peresmotr). Zhurnal «Sistemnye gipertenzii».* - 2010; №3. - 34.
17. Garcia-Olmos L., Alberquilla A., Ayala V. et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study // *BMC Fam Pract.* - 2013.- Jan 16; 14:11.
18. Spinar J., Parenica J. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. *Critical Care* 2011;15:291-304.
19. Hamaguchi S., Kinugawa S.. Characteristics, management, and outcomes for patients during hospitalization due to worsening heart failure-A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-Card). *J of Cardiology* 2013; 62: 95-101.
20. Sato N., Kajimoto K. et al. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: Rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J* 2010; 159:949-956.
21. Adams Jr KF, Fonarow GC et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209-16.
22. Abraham WT, Fonarow GC et al. Predictor of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:347-56.
23. Jonsson Asa, Edner Magnus, Alehagen Urban et al.. Heart failure register: a valuable tool for improving the management of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:25-31.
24. Ruiz-Laiglesia F J, Sanchez-Marteles M, Perez-Calvo JI et al. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Register. *QJM.* 2014;107:989-94.
25. Lauthavorn P., Hengrussamee K. Thai acute decompensated heart failure registry (Thai ADHERE). *J CVD Prevention and Control* 2010;5:89-95.
26. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM, Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106:389-396.
27. Pera V., Lund T. Management of Heart with Preserved and Impaired Systolic Function: The New Zealand Heart Failure Registry. *J Heart Lung Circulat* 2011; 20S:72.
28. Engstrom C.P., Persson L.O., Larsson S., Sullivan M.

- Health-related quality of life in COPD: why both disease-specific and generic measures should be used // *Eur. Respir. J.* - 2001.- Vol. 18(1).- P.69-76.
29. García-Olmos L., Alberquilla A., Ayala V. et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study // *BMC Fam Pract.* - 2013.- Jan 16; 14:11. Epub 2013 Jan 16
30. Преображенский Д.В., Воробьев П.А., Некрасова Н.И. и соавт. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: распространенность и клиническое значение // *Клиническая геронтология* 2005;10:40-43. // *Preobrazhenskiy D.V., Vorobev P.A., Nekrasova N.I. i soavt. Anemiya u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu: rasprostranennost i klinicheskoe znachenie // Klinicheskaya gerontologiya* 2005;10:40-43.
31. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, et al. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J* 1993;70:357-62
32. Giamouzis G, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou Vet al. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. *J Card Fail.* 2011;17:54-75.,
33. Cruz DN, Gheorghide M, Palazzuoli A, Ronco C, Bagshaw SM. Epidemiology and outcome of the cardio-renal syndrome. *HeartFail. Rev.* 2011;16:531---42.
34. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, Di Capua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.*2006;47:1987---96.33.
35. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35:455---69.34.
36. Atherton JJ, Hayward CS, Wan Ahmad WA, Kwok B, Jorge J,Hernandez AF, et al. Patient characteristics from a regional multicenter database of acute decompensated heart failure in Asia Pacific (ADHERE International-Asia Pacific). *J Card Fail.*2012;18:82-8.
37. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, GheorghideM, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findingsfrom OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med.* 2008;168:847---54.
38. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation.* 2012;126:65-75.
39. Casado J, Montero M, Formiga F, Camafort M, Sanchez C, MuelaA, et al. Función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca:valor pronóstico. *Rev Clin Esp.* 2012;212:119-26.
40. McMurray J., Adamopoulos S., Anker S. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33:1787-1847.
41. From A.M., Leibson C.L., Bursi F. et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population//*Am.J.Med.*—2006.—Vol.119,N7.—P.591—599;
42. Kamalesh M., Cleophas T.J. Heart failure due to systolic dysfunction and mortality in diabetes: pooled analysis of 39,505 subjects // *J. Card. Fail.* — 2009. — Vol. 15, N 4. — P. 305—309.
43. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99, N 4A. — P. 113B—132B.
44. Vaur L., Gueret P., Lievre M. et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26, N 3. — P. 855—860.
45. Bertoni A.G., Hundley W.G., Massing M.W. et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27, N 3. — P. 699—703.
46. Logeart D, Isnad R, Resche Rigon M et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-Life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:465-76
47. Nieminen MS, Brustsaert D, Dickstein K et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II):a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.*2006;27:2725-36.

СРАВНЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОМЕНТАЛЬНОГО И ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВОВ КРОВОТОКА ПРИ ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ СТЕНОЗОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Даренский Д.И., Митрошкин М.Г., Атанесян Р.В., Бакашвили Г.Н., Грамович В.В., Жарова Е.А., Матчин Ю.Г.

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

COMPARISON OF INSTANTANEOUS WAVE-FREE RATIO AND FRACTIONAL FLOW RESERVE SAFETY IN THE ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF CORONARY ARTERY STENOSES IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY ARTERY DISEASE

Darenskiy D.I., Mitroshkin M.G., Atanesyan R.V., Bakashvili G.N., Gramovich V.V., Zharova E.A., Matchin Y.G.

Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Введение: оценка функциональной значимости стенозов коронарных артерий посредством определения фракционно-го резерва кровотока (ФРК) требует создания максимальной вазодилатации коронарного русла. На территории Российской Федерации с данной целью используется папаверин. Интракоронарное введение папаверина сопряжено с повышенным риском индукции желудочковых нарушений ритма сердца, что ограничивает его применение. Определение моментального резерва кровотока (МРК) является новым методом оценки значимости стенозов, не требующим введения вазодилататоров. Целью нашего исследования было сравнение безопасности методов определения МРК и ФРК у больных с хронической ИБС и «пограничными» стенозами коронарных артерий.

Материалы и методы: в исследование включено 50 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) или с подозрением на ИБС, у которых при проведении коронароангиографии были выявлены «пограничные» коронарные стенозы (степень сужения 50-70%; всего 74 коронарных стеноза). Всем пациентам последовательно проведено определение МРК и ФРК. При определении ФРК папаверин вводился интракоронарно в стандартных дозах из расчета 20 мг в левую коронарную артерию и 12 мг в правую коронарную артерию.

Результаты: в ответ на введение папаверина продолжительность интервала QTc увеличилась с 410 ± 14 до 546 ± 29 мс ($p < 0,001$). В 6 из 74 случаев (8%) определение ФРК не проводилось из-за стойкой артериальной гипотензии. В 5 случаях из 68 (7%) при интракоронарном введении папаверина было отмечено развитие полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ), из них в 3 случаях (4%) потребовалось проведение де-

SUMMARY

Objective: the aim of our study was to compare the safety of measurement of instantaneous wave-free ratio (iFR) to fractional flow reserve (FFR) with intracoronary papaverine administration in assessment of the functional significance of coronary artery stenoses in patients with chronic coronary artery diseases (CAD).

Methods: 50 patients with chronic CAD or with suspected CAD and moderate coronary stenoses (50-70%) were included in the study. iFR and FFR values were measured consistently in all patients. Papaverine was used as a vasodilator (intracoronary bolus injections 20 mg to the left coronary artery and 12 mg to the right coronary artery).

Results: after intracoronary administration of papaverine QTc interval increased from 410 ± 14 msec to 546 ± 29 msec ($p < 0,001$). Measurement of FFR was not performed because of persistent arterial hypotension in 6 cases (8%). Papaverine induced polymorphic ventricular tachycardia was observed in 5 cases (7%), defibrillation was done in 3 cases (4%). There were no any complications during measuring of iFR ($p = 0,028$).

Conclusion: intracoronary papaverine administration during FFR measurement was associated with an increased risk of serious ventricular arrhythmias. The study demonstrated good safety of iFR measurement in patients with chronic CAD.

Key words: safety, papaverine, iFR, FFR, CAD

фибрилляции из-за трансформации ЖТ в фибрилляцию желудочков. При определении значений МРК осложнений, в том числе нарушений ритма сердца, отмечено не было ($p=0,028$).

Заключение: интракоронарное введение папаверина при определении ФРК сопровождалось развитием жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца у 5 больных (7%), в то время как при оценке МРК осложнений не было. По результатам сравнения безопасности определения ФРК с использованием папаверина в качестве вазодилатора и МРК у больных с хронической ИБС выявлено преимущество метода измерения МРК.

Ключевые слова: безопасность, папаверин, МРК, ФРК, ИБС

Сведения об авторах

Митрошкин Максим Геннадиевич	к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-69-83. E-mail: mmg-doc@yandex.ru
Атанесян Руслан Вагифович	к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Тел. 8-495-414-69-83. E-mail: atarus@bk.ru
Бакашвили Гиви Нодарович	к.м.н., врач лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-69-83. E-mail: nodarevich@rambler.ru
Грамович Владимир Владимирович	к.м.н., научный сотрудник отдела хронической ИБС Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-68-61. E-mail: vgramovich@yandex.ru
Жарова Екатерина Александровна	д.м.н., профессор, заведующая отделом хронической ИБС Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-64-55. E-mail: ekazharova@yandex.ru
Матчин Юрий Георгиевич	д.м.н., руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-68-53. E-mail: yumatchin@gmail.com
Ответственный за связь с редакцией: Даренский Дмитрий Иванович	аспирант отдела хронической ИБС Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-68-02. E-mail: darensky.dmitrij@yandex.ru. Адрес: Москва, Измайловский бульвар, д. 56, кв. 23. 105077

Введение

Реваскуляризация миокарда у больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) должна проводиться с учетом функциональной значимости стенозов коронарных артерий [1-4]. В настоящее время условным «золотым» стандартом оценки функциональной значимости коронарных стенозов является метод определения фракционного резерва кровотока (ФРК; англ.: fractional flow reserve - FFR) [1-3, 5].

Индекс ФРК представляет собой отношение среднего давления дистальнее исследуемого стеноза к среднему давлению в аорте [3, 5]. При этом измерение ФРК проводят на фоне максимальной вазодилатации коронарного русла, так как при минимальном сосудистом сопротивлении значения давления и скорости кровотока находятся практически в прямо пропорциональной зависимости [5, 6].

Достигается максимальная вазодилатация коронарного русла путем парентерального введения вазодилаторов [3, 5]. В мировой практике с этой целью наиболее часто используется внутривенная инфузия аденозина [6-8]. Однако, в неко-

торых исследованиях было показано, что введение аденозина не всегда приводит к достижению максимальной гиперемии [6, 9], а также сопровождается в ряде случаев такими побочными эффектами как бронхоспазм, атриовентрикулярная блокада, артериальная гипотензия и др. [6, 10].

Папаверин начал применяться в качестве вазодилатора раньше, чем аденозин, и зарекомендовал себя как сильнодействующий препарат, позволяющий практически в 100% случаев достичь максимальной гиперемии [6, 11, 12]. В тоже время, интракоронарное введение папаверина может сопровождаться жизнеопасными желудочковыми нарушениями ритма сердца [6, 13-16], что ограничивает его использование в клинической практике [3, 5]. Тем не менее, в настоящее время папаверин является единственным препаратом, разрешенным на территории Российской Федерации, для проведения ФРК [6].

Около пяти лет назад для клинического использования был предложен метод определения моментального резерва кровотока (МРК; англ.: instantaneous wave-free ratio - iFR), также позволяющий оценивать функциональную значимость

стенозов коронарных артерий, но без использования вазодилататоров [17, 18]. В ряде исследований была продемонстрирована высокая согласованность между результатами определения МРК и ФРК [17-20]. Целью нашей работы было сравнение безопасности методов МРК и ФРК с интракоронарным введением папаверина при оценке функциональной значимости стенозов коронарных артерий у больных с хронической ИБС.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 50 пациентов со стабильной стенокардией напряжения или с подозрением на ИБС, у которых при проведении коронароангиографии (КАГ) были выявлены «пограничные» стенозы коронарных артерий (степень сужения от 50% до 70% по диаметру сосуда). Количество пациентов мужского пола составило 33 (66%), средний возраст пациентов - 57±7,8 лет. Боли в грудной клетке были типично ангинозного характера у 15 больных (30%). Постинфарктный кардиосклероз отмечен у 20 пациентов (40%), при этом у всех больных фракция выброса ЛЖ была >40%. Артериальной гипертензией страдало 46 пациентов (92%), сахарным диабетом 2 типа – 7 пациентов (14%). Гиперлипидемия была выявлена у 33 больных (66%), отягощенный семейный анамнез по ССЗ – у 19 (38%), ожирение – у 11 (22%). Курение в анамнезе отмечено у 27 больных (54%). Всего было исследовано 74 стеноза, из которых 40 (54%) локализовались в передней нисходящей артерии, 16 (22%) – в огибающей артерии, а 18 (24%) – в правой коронарной артерии. Медиана степени стеноза по диаметру составила 60% [54; 66]. Клиническая и ангиографическая характеристики больных представлена в таблицах 1, 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, n =50

Характеристика	Значение
Мужчины	33 (66%)
Средний возраст, лет	57±7,8
Клинические проявления и анамнез заболевания	
Типичные боли ангинозного характера	15 (30%)
Постинфарктный кардиосклероз	20 (40%)
Фракция выброса ЛЖ <40%	0
Факторы риска ИБС:	
Артериальная гипертензия	46 (92%)
Гиперлипидемия	33 (66%)
Отягощенный семейный анамнез	19 (38%)
Сахарный диабет 2 типа	7 (14%)
Курение	27 (54%)
Ожирение	11 (22%)

Таблица 2. Ангиографические характеристики коронарных стенозов

Общее количество исследуемых стенозов	74
Медиана значений степени стеноза по диаметру (%)	60 [54; 66]
Количество пораженных сосудов на пациента:	
Однососудистое поражение:	33 (66%)
Многососудистое поражение:	17 (34%)
Локализация коронарного стеноза:	
Передняя нисходящая артерия	40 (54%)
Огибающая артерия	16 (22%)
Правая коронарная артерия	18 (24%)

Критерии исключения из исследования: 1) острый коронарный синдром; 2) наличие в анамнезе Q-инфаркта миокарда в бассейне симптом-связанной коронарной артерии; 3) стеноз ствола левой коронарной артерии >50%; 4) окклюзия симптом-связанной коронарной артерии; 5) состояние после операции коронарного шунтирования; 6) неконтролируемая артериальная гипертензия; 7) нарушения ритма и проводимости сердца: частая желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия (ЖТ), постоянная форма мерцательной аритмии, синусовая тахикардия или брадикардия, любые степени нарушения АВ-проводимости сердца; 8) удлинение интервала QTc>450 мс по данным электрокардиографии (на момент исследования и/или в анамнезе по данным выписок из историй болезни); 9) нарушения электролитного состава крови (содержание калия, натрия или кальция в плазме крови).

Помимо стандартного клиничко-лабораторного обследования, всем больным, включенным в исследование, проводили следующие исследования: 1) КАГ с количественным анализом степени стеноза; 2) определение МРК; 3) определение ФРК.

КАГ проводилась на аппарате AlluraXper FD-10 (фирма Philips, Голландия) по методике Judkins радиальным доступом с использованием интродьюсера диаметром 6F. КАГ левой коронарной артерии выполнялась минимум в 4 стандартных проекциях, правой коронарной артерии – в двух проекциях. При необходимости проводилось съемка в дополнительных проекциях. В качестве контрастного вещества использовался неионный препарат йопромид («Ультравист 370», фирма Bayer Schering Pharma AG, Германия).

После установки в устье коронарной артерии направляющего катетера диаметром 6F интракоронарно вводился нитроглицерин в дозе 125-250 мкг. Для измерения давления (р) использовались стандартные ФРК-проводники PrimeWire 0.014 дюйма (Volcano Therapeutics, Inc., США). Кривые давления и гемодинамические параметры автоматически записывались системой синхронно с ЭКГ. Расчет значений индексов МРК и ФРК производился на установке Volcano S5i (Volcano Corporation, США).

В начале исследования ФРК-проводник подсоединяли к интерфейсу рабочей станции. Затем, перед заведением в направляющий катетер, производилась его автоматическая калибровка («обнуление»). На следующем этапе датчик проводника по направляющему катетеру позиционировался в устье левой или правой коронарных артерий и после промывания системы 0,9% раствором натрия хлорида проводилась «нормализация» кривой давления ФРК-проводника (сопо-

ставление кривых давления, измеряемых в аорте на кончике направляющего катетера и на кончике ФРК-проводника). Далее датчик заводился на 15-20 мм дистальнее исследуемого коронарного стеноза и производилось повторное промывание системы 0,9% раствором натрия хлорида.

Первым этапом проводилось автоматическое определение МРК, вторым этапом – определение ФРК. Папаверин вводился интракоронарно по стандартному протоколу: болюсное введение раствора папаверина в течение 5 секунд из расчета 12 мг папаверина в правую коронарную артерию или 20 мг в левую коронарную артерию с предварительным разведением до 10 мл 0,9% раствором хлорида натрия. Повторное введение папаверина осуществлялось не ранее, чем через 5 минут после предыдущей инъекции.

Регистрация ЭКГ велась непрерывно на протяжении всего исследования. Анализ зубцов ЭКГ (Р, QRS, Т и U) и расчет всех стандартных электрокардиографических интервалов (PQ, QRS, QT/QTc) производился рутинно в начале исследования, в конце первых 30 секунд, первой и третьей минут после введения папаверина, по завершению исследования, а также в момент индукции нарушения ритма или проводимости сердца. Продолжительность интервала QTc рассчитывалась по формуле Базетта: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ (мс).

Статистический анализ

Все основные значения представлены в виде средних значений со стандартным отклонением (при нормальном распределении) или медианы с двадцать пятью и семьдесят пятью квантилями (при других видах распределения).

Сравнение частоты осложнений при измерении МРК и ФРК проводилось методом двустороннего точного критерия Фишера. Критерий Стьюдента использовался для сравнения продолжительности интервала QTc, времени и дозы облучений при использовании методов МРК и ФРК. Сравнении времени, затраченного на измерение МРК и ФРК, проводилось с использованием критерия Вилкоксона с учетом того, что для обоих методов имеется ряд общих подготовительных этапов

(от этапа «обнуления» до заведения проводника дистальнее исследуемого стеноза). Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты исследования

Во всех исследуемых стенозах было успешно определено значение МРК. Диапазон полученных значений МРК составил от 0,68 до 1, медиана значений МРК – 0,95 [0,9; 0,99]. Значение ФРК определено в 64 из 74 (87%) исследуемых коронарных стенозов пограничной степени тяжести. Диапазон значений ФРК составил от 0,63 до 1, медиана значений – 0,83 [0,78; 0,92]. В 10 случаях (13%) измерение ФРК не было завершено по разным причинам. В 4 случаях - в связи с развитием полиморфной желудочковой тахикардии в ответ на интракоронарное введение папаверина, в 6 случаях от оценки ФРК было решено воздержаться по причине стойкой артериальной гипотензии (АД $< 100/70$ мм.рт.ст.).

В таблице 3 отражена частота осложнений при измерении ФРК. Основными осложнениями были желудочковые нарушения ритма, связанные с внутрикоронарными введением папаверина. Артериальная гипотензия и головная боль проходили во всех случаях самостоятельно в течение 10-15 минут после завершения исследования. В тоже время при измерениях МРК осложнений отмечено не было ($p = 0,028$).

По результатам анализа ЭКГ в ответ на введение папаверина продолжительность интервала QT увеличивалась > 500 мс во всех случаях, продолжительность интервала QTc > 500 мс была отмечена в 44 случаях (65%). Среднее значение интервала QTc увеличивалось со 410 ± 14 мс до 546 ± 29 мс ($p < 0,0001$) (рис. 1А). Также установлено, что степень удлинения интервала QTc было большей при введении папаверина в левую коронарную артерию (562 ± 29 мс против 526 ± 13 мс, $p < 0,0001$) (рис. 1Б), а также при повторной внутрикоронарной инъекции папаверина (573 ± 29 мс против 531 ± 16 мс, $p < 0,0001$) (рис. 1В). Инверсия зубца Т была отмечена у всех пациентов. Появление выраженных зубцов U (амплитудой $> 0,5$ мм) после введения папаверина было отмечено у 12 пациентов (24%). Возвращение

Таблица 3. Осложнения при измерении ФРК

Осложнение	Частота
Устойчивый пароксизм полиморфной желудочковой тахикардии	3 (4%)
Неустойчивый пароксизм полиморфной желудочковой тахикардии	2 (3%)
Фибрилляция желудочков	3 (4%)
Желудочковая экстрасистолия одиночная	24 (35%)
Желудочковая экстрасистолия парная	4 (6%)
Удлинение интервала QT > 500 мс	68 (100%)
Удлинение интервала QTc > 500 мс	44 (65%)
Симптомная артериальная гипотензия ($< 100/70$ мм.рт.ст.)	13 (19%)
Головная боль	2 (3%)
Атриовентрикулярная блокада	0
Аллергическая реакция	0
Повышение печеночных ферментов (трансаминаз)	0
Повреждение стенки коронарных артерий (перфорация, диссекция и др.)	0

щение ЭКГ к исходной происходило в среднем через 220 ± 42 секунды после инъекции вазодилатора. Наибольшее снижение АД в ответ на введение папаверина было отмечено к концу 1 минуты и составило в среднем - $14 \pm 6,5$ мм.рт.ст.

Рис. 1А. Сравнение средней продолжительности интервала QTc (мс) исходно и после интракоронарного введения папаверина.

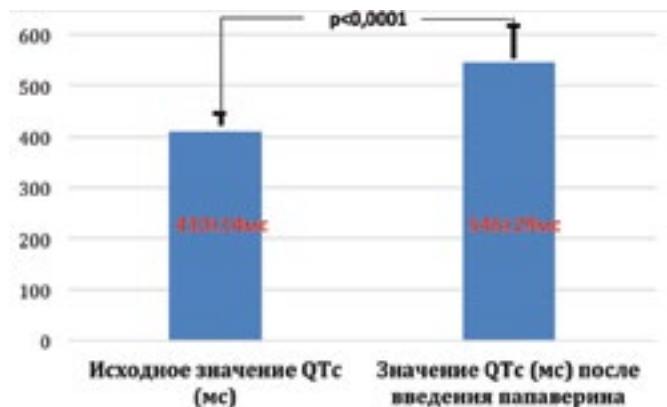


Рис. 1Б. Сравнение средней продолжительности интервала QTc (мс) исходно и после интракоронарного введения папаверина

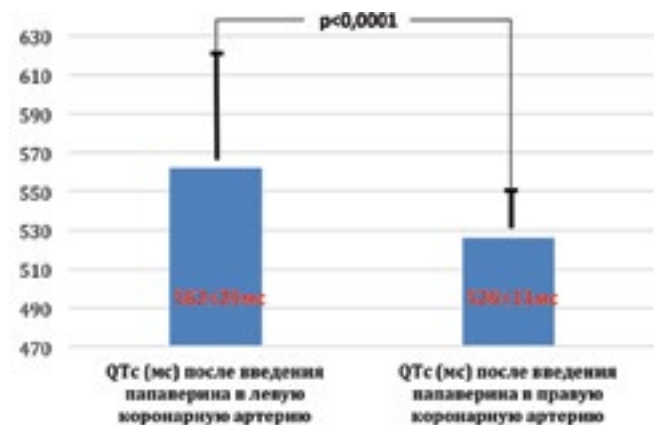
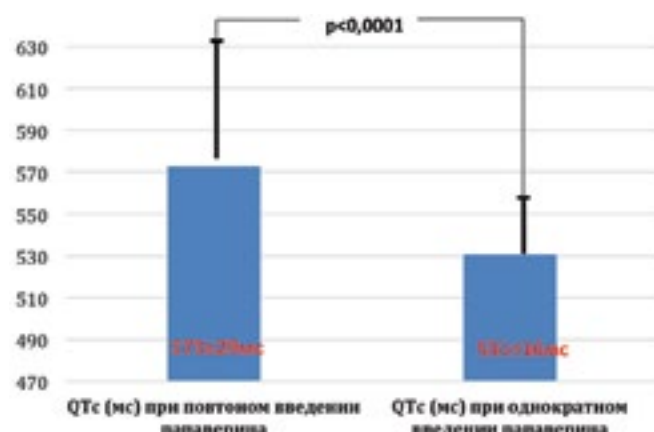


Рис. 1В. Сравнение средней продолжительности интервала QTc при повторном и однократном интракоронарном введении папаверина.



Напротив, процесс измерения МРК не сопровождался изменением АД и динамикой на ЭКГ.

При измерениях ФРК в ответ на интракоронарное введение

папаверина в 5 случаях из 68 (7%) отмечено развитие опасных желудочковых нарушений ритма сердца. В 2-х случаях возник кратковременный пароксизм ЖТ, купированный самостоятельно, а в 3-х случаях полиморфная ЖТ трансформировалась в фибрилляцию желудочков (ФЖ), которая была успешно купирована с помощью дефибрилляции.

При анализе случаев возникновения ЖТ в ответ на интракоронарное введение папаверина выявлено, что в 4 из 5 случаев (80%) данное нарушение ритма сердца возникло при повторном введении папаверина и лишь в одном случае (20%) ЖТ возникла уже при введении первого болюса. Повторное введение папаверина осуществлялось при многососудистом поражении коронарного русла в стандартной дозе и не менее чем через 5 минут после его предыдущего введения. При этом, в 4 случаях из 5 (80%) пациенты были женского пола. Во всех случаях появлению ЖТ предшествовало удлинение интервала $QTc > 580$ мс и выраженная инверсия зубца Т. Появление зубца U предшествовало ЖТ в 3 из 5 случаев (60%), в 3 случаях (60%) ЖТ возникала при оценке стеноза в передней нисходящей артерии, еще в 2 случаях (40%) – в правой коронарной артерии. Следует отметить, что у всех пациентов этой группы по результатам измерения МРК и ФРК исследуемые коронарные стенозы оказались функционально незначимыми.

Среднее время, затраченное на измерение МРК, составило 5,1 [5,0; 6,0] минуты, а на измерение ФРК – 7 [7,0; 8,0] минут. При их сравнении выявлено, что для измерения МРК необходимо меньшее количество времени, чем для измерения ФРК ($p < 0,01$). Однако, по результатам сравнения дозы облучения достоверных различий при использовании методов МРК и ФРК не выявлено: 189 ± 62 мГр при использовании МРК и 213 ± 71 мГр при использовании ФРК ($p > 0,05$).

Клинический пример №1

Выраженное увеличение интервала QT в ответ на интракоронарное введение папаверина.

Пациентка К., 68 лет поступила в ИКК РКНПК для обследования с жалобами на боли «давящего» характера в грудной клетке, возникающие при физических нагрузках. При проведении КАГ у пациентки был выявлен стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА) пограничной степени тяжести - 64% (рис. 2). С целью уточнения его функциональной значимости было проведено последовательное измерение МРК и ФРК. На исходной ЭКГ длительность интервалов составила: QT – 400 мс, QTc – 410 мс (рис. 3а). В первые секунды после интракоронарного введения 20 мг папаверина в левую коронарную артерию отмечалась последовательная трансформация зубца Т (положительный → двухфазный → отрицательный) с увеличением интервала QT до 480 мс, а QTc – до 516 мс (рис. 3б). Через 30 секунд после введения папаверина отмечалось выраженное удлинение интервала QT до 700 мс (QTc – 760 мс) (рис. 3в). Полученные значения индексов МРК (0,97) и ФРК (0,86) подтвердили незначимость стеноза в ПНА. Через 6 минут после введения папаверина все показатели ЭКГ вернулись к исходным (QT – 380 мс, QTc – 430 мс) (рис. 3г). В данном случае желудочковые нарушения ритма сердца зарегистрированы не были.



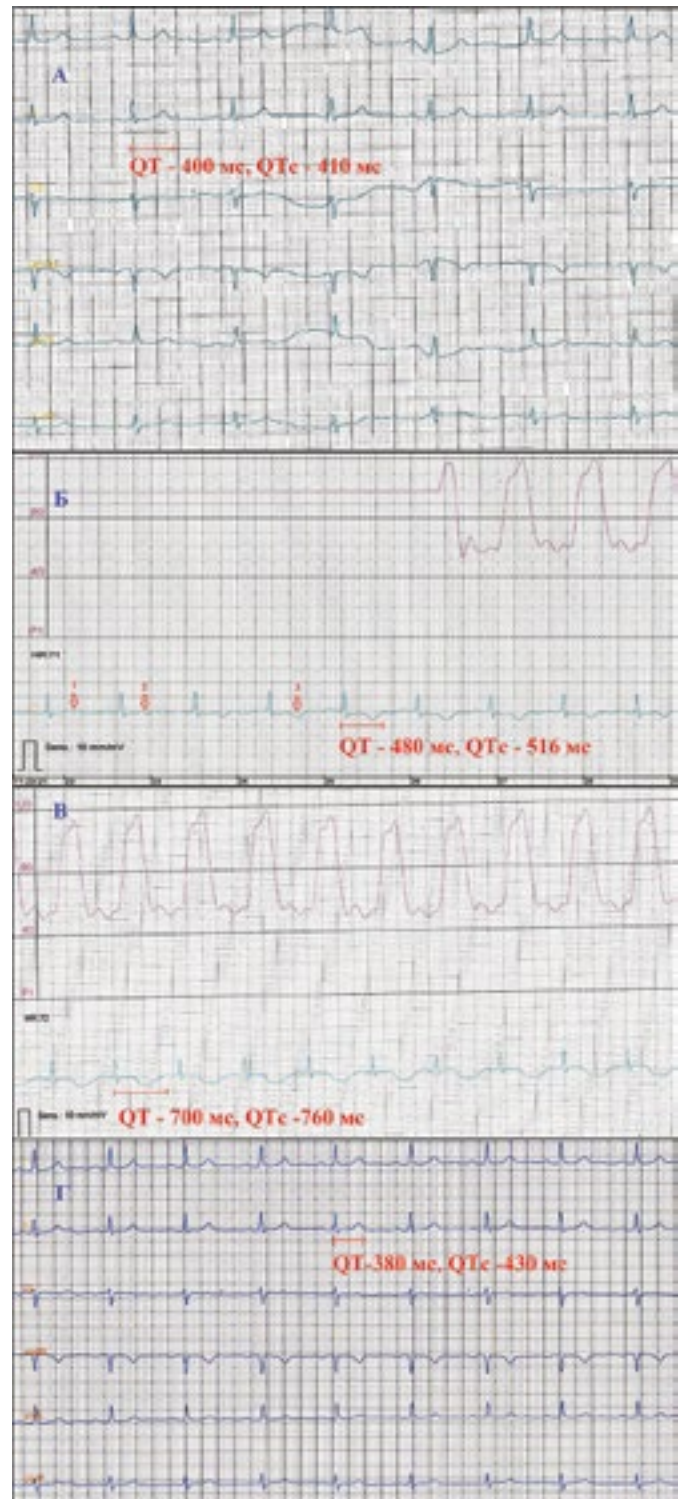
Комментарий: Ангиограмма ПНА, стрелкой указан 64% стеноз в проксимальном сегменте.

Клинический пример №2

Развитие желудочковых нарушений ритма сердца в ответ на интракоронарное введение папаверина.

Пациент Б. 56 лет с жалобами на дискомфорт в грудной клетке, возникающий без четкой связи с нагрузкой, был направлен в ИКК РКНПК для обследования. При проведении КАГ у пациента был выявлен стеноз среднего сегмента правой коронарной артерии (ПКА) пограничной степени тяжести (56%) (рис. 4). Результат тредмил-теста был сомнительный. В связи с чем для определения функциональной значимости стеноза ПКА было проведено измерение МРК и ФРК. На исходной ЭКГ продолжительность интервала QT составила 440 мс, а QTc – 450 мс (рис. 5а). В ответ на интракоронарное введение 12 мг папаверина в ПКА возникло удлинение интервала QT до 680 мс, QTc – до 690 мс и инверсия зубца Т (рис. 5б). К концу первой минуты после введения папаверина была индуцирована полиморфная ЖТ с быстрой трансформацией в ФЖ (рис. 5в). Проведена успешная дефибрилляция с восстановлением синусового ритма (рис. 5г). По результатам измерения МРК (0,98) стеноз ПКА оказался функционально незначимым, измерение ФРК по причине развития ФЖ провести не удалось.

Рис. 3. Иллюстрации к клиническому случаю 1.
Анализ динамики ЭКГ в ответ на интракоронарное введение папаверина.



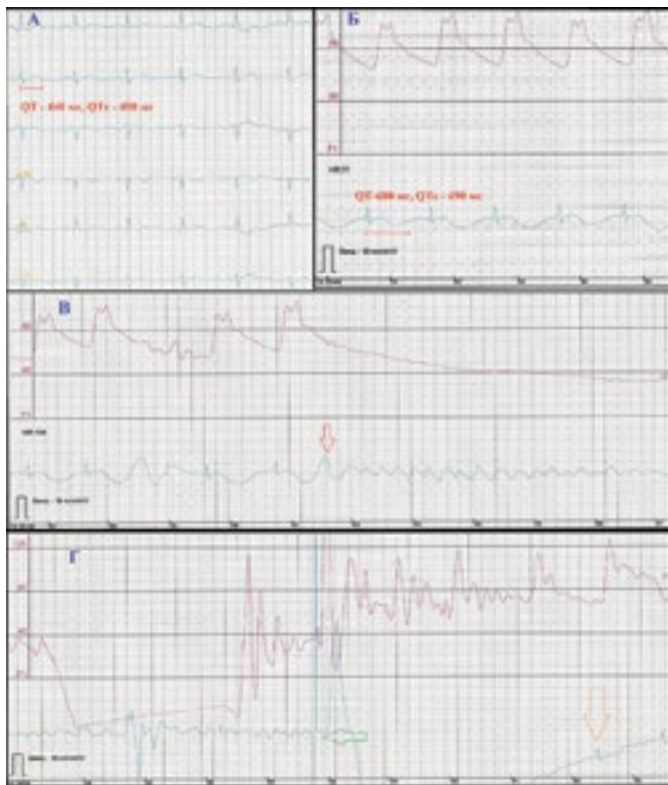
Примечание: Рис. 3А - исходная ЭКГ. Рис. 3Б – ЭКГ в течение первых секунд после интракоронарного введения 20 мг папаверина в левую коронарную артерию. Рис. 3В – ЭКГ по истечении первых 30 секунд после введения папаверина. Рис. 3Г - ЭКГ через 6 минут после введения папаверина (нормализация ЭКГ).

Рис. 4. Иллюстрации к клиническому случаю 2.



Комментарий: Ангиограмма ПКА, стрелкой указан 56% стеноз в среднем сегменте.

Рис. 5. Иллюстрации к клиническому случаю 2. Анализ динамики ЭКГ в ответ на интракоронарное введение папаверина.



Примечание: Рис. 5А - исходная ЭКГ. Рис. 5Б - удлинение интервала QT инверсия зубца Т в ответ на интракоронарное введение 12 мг папаверина в ПКА. Рис. 5В – ЭКГ по завершении первой минуты после введения папаверина, возникает полиморфная ЖТ с быстрой трансформацией в ФЖ (красная стрелка). Рис. 5Г - успешная дефибрилляция (зеленая стрелка) с восстановлением синусового ритма (коричневая стрелка).

Обсуждение

По результатам нашего исследования метод МРК оказался более безопасным, чем метод ФРК. Общая частота осложнений при определении ФРК была достоверно выше в сравнении с МРК ($p=0,028$). Осложнения при использовании метода ФРК были связаны, прежде всего, с применением папаверина.

Интракоронарное введение папаверина в нашем исследовании во всех случаях сопровождалась увеличением интервала QTc на ЭКГ (в среднем на 136 мс). При этом при введении в левую коронарную артерию интервал QTc увеличивался больше по сравнению с правой коронарной артерией ($p<0,0001$). Несмотря на исключение из исследования больных с исходным удлинением интервала QT, клинически значимыми нарушениями ритма сердца, электролитными расстройствами и систолической дисфункцией миокарда, в существенном проценте случаев (7%) измерение ФРК сопровождалось осложнениями, связанными с интракоронарным введением папаверина. При этом в 3 случаях (4%) в связи с развитием полиморфной ЖТ, трансформирующейся в ФЖ, потребовалось проведение дефибрилляции.

В ранее проведенных исследованиях, посвященных оценке безопасности интракоронарного введения папаверина, была отмечена близкая частота осложнений - от 1,3% до 8,8% [13, 16, 22, 23]. При этом, в трех из указанных исследований объем выборки также не превышал 50 пациентов [13, 22, 23]. Самый высокий процент осложнений (8,8%) был отмечен в работе Kern MJ et al. Однако, из-за малого объема выборки (34 пациента), а также по той, причине, что у части пациентов исходно было отмечено патологическое удлинение интервала QTc, в том числе в случае индукции ЖТ, результаты этого исследования следует оценивать с осторожностью [13]. В работе Накаума М et al., в которую было включено 182 пациента с хронической ИБС и коронарными стенозами пограничной степени тяжести, полиморфная ЖТ при использовании папаверина была отмечена у 2,8%, а ФЖ - у 1,7% пациентов [16]. Указанные результаты согласуются с результатами нашего исследования.

Возникновению полиморфной ЖТ во всех случаях предшествовало существенное удлинение интервала QTc (>580 мс) и выраженная инверсия зубца Т, а также в 60% - появление зубца U. Выявленные изменения на ЭКГ свидетельствуют о влиянии папаверина на продолжительность потенциала действия и процесс реполяризации миокарда [14-16]. Папаверин обладает способностью блокировать потенциал-зависимые калиевые каналы клеток миокарда (преимущественно Kv1.5), что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия за счет замедления процесса реполяризации. Выраженное удлинение реполяризации кардиомиоцитов, в свою очередь, повышает риск развития желудочковых нарушений ритма сердца [24].

Примечательно, что желудочковые нарушения ритма сердца чаще возникали у лиц женского пола, а также в случае повторного введения папаверина. Аналогичные результаты были получены в ряде других исследований, посвященных изучению интракоронарного введения папаверина [14, 22].

Особенности фармакокинетики папаверина заключаются в его быстрой элиминации из тканей миокарда. В связи с чем его проаритмогенный эффект является кратковременным и обратимым [6, 11, 12]. Это приводит к тому, что пробежки ЖТ, возникающие в ответ на введение папаверина, короткие

и в ряде случаев купируются самостоятельно, не требуя вмешательства. По этой же причине рецидивы нарушений ритма сердца при использовании папаверина маловероятны. В нашем исследовании большинство случаев ЖТ (80%) возникало именно при введении папаверина в левую коронарную артерию в дозе 20 мг или же при его повторном введении, что может указывать на зависимость возникновения ЖТ от введенной дозы папаверина.

Оценка риска развития желудочковых нарушений ритма сердца при интракоронарном введении папаверина остается сложной задачей. Введение папаверина приводит к перераспределению кровотока в миокарде в пользу субэпикардального слоя, так как он имеет большую способность к вазодилатации. Данный эффект папаверина может приводить к ишемии миокарда [23]. Однако, такой механизм индукции аритмии в нашем исследовании представляется маловероятным, потому что во всех случаях развития ЖТ и ФЖ стенозы коронарных артерий по результатам измерения МРК являлись функционально незначимыми.

Использование внутривенной инфузии аденозина является на сегодняшний день наиболее безопасным способом достижения максимальной вазодилатации [3, 5, 6]. В исследовании Ahmed N et al., в которое было включено 648 пациентов с острым коронарным синдромом, изучалась безопасность определения ФРК с внутривенным введением аденозина. Несмотря на то, что введение аденозина вызывало у большинства пациентов (85,6%) кратковременное чувство жара, одышки и дискомфорта в грудной клетке, клинически значимых осложнений отмечено не было (нарушения ритма сердца, инфаркты миокарда и др.) [25]. Высокая безопасность использования аденозина при определении ФРК привела к тому, что на территории стран Северной Америки и Европейского Союза он полностью вытеснил папаверин. Однако, на территории Российской Федерации использование аденозина как вазодилатора не зарегистрировано, по-видимому, по экономическим соображениям.

Лечебные мероприятия при возникновении в момент измерения ФРК полиморфной ЖТ и/или ФЖ должны сводиться, прежде всего, к готовности проведения экстренной кардиоверсии/дефибрилляции и, при необходимости, других реанимационных мероприятий. Эффективные профилактические меры в настоящее время не разработаны. В связи с этим перед принятием решения об измерении ФРК необходимо тщательно исключить наличие у пациента противопоказаний к введению вазодилатора [13-16].

По существующим рекомендациям в настоящее время определение МРК проводится с использованием т.н. «гибридного» протокола: вазодилатор вводится только в 30-35% случаев от общего количества больных (при показателях индекса МРК в пределах 0,86-0,93, в т.н. «серой» зоне). В остальных случаях (65-70%) при индексе МРК менее 0,85 или более 0,94 проба считается положительной или отрицательной, соответственно, и не требует введения вазодилатора [19]. Таким образом, использование МРК позволяет потенциально избежать введения папаверина и, соответственно, риска жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у 2/3 пациентов. Преимущество метода МРК наиболее существенно при многососудистом поражении коронарного русла, когда определение ФРК сопряжено с еще более высоким риском осложнений из-за необходимости повторного введения вазодилатора [17-21].

Заключение

Измерение ФРК с использованием папаверина в качестве коронарного вазодилатора сопровождалось развитием жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца у 5 больных (7%), в то время как при измерении МРК подобных осложнений отмечено не было. Интракоронарное введение папаверина чаще вызывало желудочковые нарушения ритма сердца у лиц женского пола и при его повторном введении. В связи с отсутствием необходимости введения вазодилатора (папаверина), с которым связан основной риск осложнений при определении ФРК, метод МРК оказался более безопасным.

Список литературы

1. Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A. et al. Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease: 2-Year Follow-Up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) Study. *JACC*. 2010. Vol. 56, N 3. P. 177-184.
2. Pijls N.H., Pim A. L., William F. Fearon et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *JACC*. 2007. Vol. 49, N 21. P. 2105-2111.
3. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart. J.* 2014. Vol. 35, N 37. P. 2541-2619.
4. Н. М. Данилов, Ю.Г. Матчин, А. П. Савченко. Практикующий врач 2000;2:6-9. // N. M. Danilov, Yu.G. Matchin, A. P. Savchenko. *Praktikuyushchiy vrach* 2000;2:6-9.
5. Lotfi A., Jeremias A., Fearon W.F. et al. Expert Consensus Statement on the Use of Fractional Flow Reserve, Intravascular Ultrasound, and Optical Coherence Tomography: A Consensus Statement of the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2014. Vol. 83, N 4. P. 509-18.
6. De Bruyne B., Pijls N.H., Barbato E. et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*. 2003. Vol. 107, N 14. P. 1877-1883.
7. Sonoda S., Takeuchi M., Nakashima Y., Kuroiwa A. Safety and optimal dose of intracoronary adenosine 5'-triphosphate for the measurement of coronary flow reserve. *Am. Heart J.* 1998. Vol. 135, N 4. P. 621-7.
8. Van der Voort P.H., van Hagen E., Hendrix G. et al. Comparison of intravenous adenosine to intracoronary papaverine for calculation of pressure-derived fractional flow reserve. *Catheter. Cardiovasc. Diagn.* 1996. Vol. 39, N 2. P. 120-125.

9. Nishi T., Kitahara H., Iwata Y. et al. Efficacy of combined administration of intracoronary papaverine plus intravenous adenosine 5'-triphosphate in assessment of fractional flow reserve. *J. Cardiol.* 2016. pii: S0914-5087(15)00403-7.
10. Qian J., Ge J., Baumgart D. et al. Safety of intracoronary Doppler flow measurement. *Am. Heart J.* 2000. Vol. 140, N 3. P. 502-10
11. Zijlstra F., Serruys P.W., Hugenholtz P.G. Papaverine: the ideal coronary vasodilator for investigating coronary flow reserve? A study of timing, magnitude, reproducibility, and safety of the coronary hyperemic response after intracoronary papaverine. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1986. Vol. 12, N 5. P. 298-303.
12. Wilson R.F., White C.W. Intracoronary papaverine: an ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation.* 1986. Vol. 73, N 3. P. 444-51.
13. Kern M.J., Deligonul U., Serota H. et al. Ventricular arrhythmia due to intracoronary papaverine: analysis of QT intervals and coronary vasodilatory reserve. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1990. Vol. 19, N 4. P. 229-36.
14. Nakayama M., Saito A., Kitazawa H. et al. Papaverine-induced polymorphic ventricular tachycardia in relation to QTU and giant T-U waves in four cases. *Intern Med.* 2012. Vol. 51, N 4. P. 351-6.
15. Jain A., Jenkins M.G. Intracoronary electrocardiogram during torsade des pointes secondary to intracoronary papaverine. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1989. Vol. 18, N 4. P. 255-7.
16. Nakayama M., Tanaka N., Sakoda K. et al. Papaverine-induced polymorphic ventricular tachycardia during coronary flow reserve study of patients with moderate coronary artery disease. *Circ J.* 2015. Vol. 79, N 3. P. 530-6.
17. Sen S., Escaned S., Iqbal S. et al. Development and Validation of a New Adenosine-Independent Index of Stenosis Severity From Coronary Wave-Intensity Analysis Results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) Study. *JACC.* 2012. Vol. 59, N 15. P. 1392-1402.
18. Sen S., Kaleab N., Asrress M.A. et al. Diagnostic Classification of the Instantaneous Wave-Free Ratio Is Equivalent to Fractional Flow Reserve and Is Not Improved With Adenosine Administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study). *JACC.* 2013. Vol. 61, N 13. P. 1409-1420.
19. Escaned J., Echavarr a-Pinto M., Garcia-Garcia H.M. et al. Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015. Vol. 8, N 6. P. 824-833.
20. Матчин Ю.Г., Грамович В.В., Даренский Д.И. и др. Использование метода моментального резерва кровотока в сравнении с фракционным резервом кровотока при оценке физиологической значимости пограничных коронарных стенозов. *Кардиологический Вестник* 2015;10(1):38-43. // Matchin Yu.G., Gramovich V.V., Darenskiy D.I. i dr. Ispolzovanie metoda momentalnogo rezerva krovotoka v sravnenii s fraktsionnym rezervom krovotoka pri otsenke fiziologicheskoy znachimosti pogranichnykh koronarnykh stenozov. *Kardiologicheskii Vestnik* 2015;10(1):38-43.
21. Petraco R., van de Hoef T.P., Nijjer S. et al. Baseline instantaneous wave-free ratio as a pressure-only estimation of underlying coronary flow reserve: results of the JUSTIFY-CFR Study (Joined Coronary Pressure and Flow Analysis to Determine Diagnostic Characteristics of Basal and Hyperemic Indices of Functional Lesion Severity-Coronary Flow Reserve). *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014. Vol. 7, N 4. P. 492-502.
22. Talman C.L., Winniford M.D., Rossen J.D. et al. Polymorphous ventricular tachycardia: a side effect of intracoronary papaverine. *JACC.* 1990. Vol. 15, N 2. P. 275-8.
23. Inoue T., Asahi S., Takayanagi K. et al. QT prolongation and possibility of ventricular arrhythmias after intracoronary papaverine. *Cardiology.* 1994. Vol. 84, N 1. P. 9-13.
24. Choe H, Lee YK, Lee YT et al. Papaverine blocks hKv1.5 channel current and human atrial ultrarapid delayed rectifier K+ currents. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003. Vol. 304, N 2. P. 706-12.
25. Ahmed N., Layland J., Carrick D. et al. Safety of guidewire-based measurement of fractional flow reserve and the index of microvascular resistance using intravenous adenosine in patients with acute or recent myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2016. Vol. 202. P. 305-10.

**1 капсула 1 раз в день
УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

Эквамер® – единственная
тройная фиксированная
комбинация для
комплексной терапии
пациентов с артериальной
гипертензией и дислипидемией¹



ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- **24-часовая эффективная терапия** артериальной гипертензии и дислипидемии со статистически значимым снижением уровня АД, ОХС^{2,*}
- **Благоприятный профиль безопасности** с отсутствием клинически значимого отклонения уровня печеночных ферментов и креатинина крови²
- **Высокая приверженность терапии** благодаря однократному приему³

* См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквамер®

1. <http://gls.rasnimzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnR=%D0%90%D0%BC%D0%86%D0%BE%D0%84%D0%88%D0%BF%D0%88%D0%8D%2B%D0%98%D0%88%D0%87%D0%88%D0%8D%D0%8E%D0%8F%D1%80%D0%88%D0%8A%D1%80%D0%8E%D0%87%D1%83%D0%82%D0%80%D1%81%D1%82%D0%80%D1%82%D0%88%D0%D&I=&TradeNmR=&OwnerName=&MnFOrg=&MnFOrgCountry=&sf=0&ND=-1®type=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
2. Карпов Ю.А. Кардиотоник. 2015; 55(9): 10-15.
3. Manca G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34: 2194.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИКРОСОСУДИСТОГО РУСЛА КОЖИ У БОЛЬНЫХ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СИЛДЕНАФИЛОМ ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ

Долгова Е.В., Федорович А.А., Мартынюк Т.В., Рогоза А.Н., Чазова И.Е.

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

FEATURES OF CUTANEOUS MICROCIRCULATORY BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ON SILDENAFIL THERAPY ASSESSED BY LASER DOPPLER FLOWMETRY

Dolgova E.V., Fedorovich A.A., Martynuk T.V., Rogoza A.A., Chazova I.E.

Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить динамику микроциркуляторных процессов в коже по данным ЛДФ на фоне ЛАГ-специфической терапии силденафилом у больных с ИЛГ.

Материалы и методы: в исследование были включены 17 больных (40,9±14,5) с ИЛГ и отрицательной пробой на ингаляционный NO (ОФП-). Группу сравнения составили 25 здоровых добровольцев (39,3±10,1 год). Всем больным исходно и на фоне 16 недель терапии силденафилом выполняли тест 6-минутной ходьбой (Т6МХ), трансторакальную ЭхоКГ, рентгенографию органов грудной клетки, катетеризацию правых отделов сердца (КПОС) с ОФП ингаляционным NO, оценку уровня NT-проBNP в крови и лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) с амплитудно-частотным анализом (АЧС) и оценкой констрикторной и дилататорной функции резистивных микрососудов кожи.

Результаты: на фоне 16-недельной терапии силденафилом 13 пациентов (76%) продемонстрировали улучшение клинического течения ИЛГ и гемодинамического статуса — увеличение дистанции при Т6МХ, КДР ЛЖ, СИ, сатурации смешанной венозной крови, снижение уровня NT-проBNP крови. По данным АЧС при ЛДФ отмечается достоверное снижение эндотелиального и нейрогенного (симпатического) тонуса прекапиллярных артериол кожи. При функциональных тестах отмечается снижение констрикторной активности резистивных микрососудов на все виды сосудосуживающих стимулов в среднем на 9-14% и улучшение их реакции на дилататорные стимулы в среднем на 40%.

Заключение: у пациентов с ИЛГ ОФП- ЛАГ-специфическая терапия силденафилом приводит к улучшению гемодинамических параметров не только в системе легочной циркуляции (малый круг), но и в системе большого круга кровообращения (микрососуды кожи), что, в конечном итоге, приводит к улучшению клинического статуса пациентов.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, силденафил, микроциркуляция в коже, лазерная доплеровская флоуметрия.

SUMMARY

Aim: to evaluate dynamics of microcirculatory processes in the skin assessed by laser doppler flowmetry (LDF) on the sildenafil therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH).

Methods: in study included 17 patients with IPAH with negative acute pharmacological test (APT) on inhaled nitric oxide (mean age 40,9±14,5 years) and 25 healthy volunteers (39,3±10,1 years). All the patients initially and on 16 weeks sildenafil therapy underwent a six-minute walking test (6-MWT), transthoracic echocardiography, thorax organs radiography, right heart catheterization (RHC) with APT on inhaled nitric oxide, assessment of NT-proBNP level in the blood and LDF with constrictory and dilatatory functional tests.

Results: on 16 weeks sildenafil therapy 13 patients (76%) demonstrated improvement of clinical course of IPAH and hemodynamic status — increase of 6-MWT distance, left ventricular internal diastolic dimension, cardiac index, venous mixed blood saturation, decrease of NT-proBNP level. According to the LDF with amplitude and frequency wavelet analysis of oscillations of blood flow was noted significantly decreasing endothelial and neurogenic (sympathic) tonus of skin precapillary arterioles. IPAH group on sildenafil therapy had decreased constrictory activity of resistive microvessels for all types vasoconstrictor stimulations in functional tests at the average of 9-14% and improvement of reaction for dilatator stimulations at the average of 40%.

Conclusion: in the APT-patients sildenafil therapy results to improvement of hemodynamic parameters in the pulmonary circulation and the systemic circulation (skin microvessels), and it in the end leads to improvement of clinical patients status.

Key words: idiopathic pulmonary hypertension, sildenafil, microcirculation in the skin, laser Doppler flowmetry.

Сведения об авторах

Мартынюк Тамила Витальевна	руководитель лаборатории легочной гипертензии отдела гипертонии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ, д.м.н.; 8-495-414-64-50; trukhiniv@mail.ru
Рогоза Анатолий Николаевич	д.б.н., профессор, руководитель отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-63-58
Федорович Андрей Александрович	к.м.н., старший научный сотрудник отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-63-72
Чазова Ирина Евгеньевна	член-корр. РАН, профессор, и.о. генерального директора ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, директор ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, руководитель отдела гипертонии, тел.: 8-495-414-63-05
Ответственный за связь с редакцией: Долгова Екатерина Викторовна	аспирант отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-915-281-44-30, 3, doctordolgova1@gmail.com, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Введение

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) – тяжелое орфанное заболевание, которого характеризуется наличием прекапиллярной легочной гипертензии при отсутствии таких причин повышения давления в легочной артерии (ДЛА), как респираторные заболевания, хроническая тромбоэмболия легочной артерии, наследуемые формы легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца, системных заболеваний соединительной ткани и др. [1,2].

Золотым стандартом для подтверждения диагноза ИЛГ, определения тяжести и прогноза течения заболевания, а также выработки дальнейшей терапевтической тактики является катетеризация правых отделов сердца (КПОС). Данное инструментальное исследование проводится всем пациентам с ЛАГ, а обязательными критериями для установления диагноза являются: среднее ДЛА (ДЛАСр.) более 25 мм рт. ст. в покое, давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) менее 15 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) более 3 мм рт.ст./л/мин. (единицы Вуда). Во время КПОС пациентам с ИЛГ проводится острая фармакологическая проба (ОФП) с вазодилататором. ОФП считается положительной при снижении ДЛАСр. не менее чем на 10 мм рт. ст. с достижением абсолютного значения ниже 40 мм рт.ст. и увеличением или отсутствием динамики сердечного выброса (СВ) [3]. При отрицательной ОФП (ИЛГ ОФП-) инициируется ЛАГ-специфическая терапия.

Оценка эффективности проводимой терапии инвазивным методом КПОС подвергает пациентов с ИЛГ определенному риску, а невозможность выполнения данного исследования при удаленном расположении экспертного центра мотивирует врачей искать другие методы оценки результатов лечения. В последние 2 десятилетия появился целый ряд неинвазивных методов исследования периферического кровотока и микроциркуляторного русла (МЦР) в системе большого круга кровообращения (фотоплетизмография, компьютерная капилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), высокочастотная ультразвуковая доплерография и др.), большинство из которых Европейским обществом кардиоло-

гов включены в список рекомендованных методов для оценки функции эндотелия [4]. Актуальность применения методов исследования периферического кровотока и МЦР обусловлена еще и тем, что дисфункция эндотелия (ДЭ) и нарушения в архитектонике легочной МЦР рассматриваются как основные механизмы патогенеза ИЛГ [1,2], а вопрос о генерализованном характере ДЭ остается открытым.

В ряде работ продемонстрировано, что терапия ЛАГ не-селективным антагонистом эндотелиновых рецепторов типа ETA и ETB (бозентан) улучшает перфузию кожи в области верхней конечности у больных с ЛАГ при системных заболеваниях соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ) по данным ЛДФ и капилляроскопии [5,6]. Структурные изменения в МЦР кожи, как показала капилляроскопия, могут быть связаны с сосудистыми нарушениями, происходящими в МЦР системы ЛА. Рарефикация капилляров в области ногтевого ложа и в системе ЛА могут иметь единый патологический путь, хотя уменьшение количества капилляров может быть вызвано самой ЛАГ, как одной из причин, способствующей прогрессированию редукции капиллярного русла [7].

Другим эффективным препаратом в патогенетической ЛАГ-специфической терапии является ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 (силденафил), эффективность которого продемонстрирована в рандомизированном клиническом исследовании SUPER-1 и в открытой наблюдательной фазе исследования SUPER-2 [8]. Однако в доступной литературе работ по влиянию терапии силденафилом на нарушения в системе МЦР кожи у больных с ИЛГ или другими формами ЛАГ выявить не удалось. В связи с этим была поставлена цель — оценить динамику микроциркуляторных процессов в коже по данным ЛДФ на фоне ЛАГ-специфической терапии силденафилом у больных с ИЛГ ОФП-.

Материалы и методы

Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет; наличие ИЛГ; отрицательный ответ во время вазореактивной пробы с ингаляционным NO при КПОС; I-III ФК (ВОЗ); дистанция при Т6МХ более 50 м; стабильное тече-

ние заболевания на фоне проводимой терапии в течение последних шести месяцев, использование методов контрацепции женщинами детородного возраста.

Критерии исключения: беременность; невозможность отмены лекарственной терапии вазоактивными препаратами (антагонисты кальция, нитраты, бета-блокаторы, диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, простаноиды) на 24-36 часов; сахарный диабет 1- и 2-го типа; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные события любой давности; креатинин сыворотки крови более 125 мкмоль/л; анемия (снижение уровня гемоглобина или гематокрита более чем на 30%, железо сыворотки крови <10 нг/мл); печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, исходное повышение активности АСТ и/или АЛТ более чем в 3 раза; IV ФК (ВОЗ); симптоматические артериальные гипертензии; гипертоническая болезнь; хроническая обструктивная болезнь легких (FEV1 <70% от должного); рестриктивные заболевания легких (TLC <70% от должного); систолическое артериальное давление (САД) <85 мм рт.ст.; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению Т6МХ; изменения лекарственной терапии в течение последних трех месяцев.

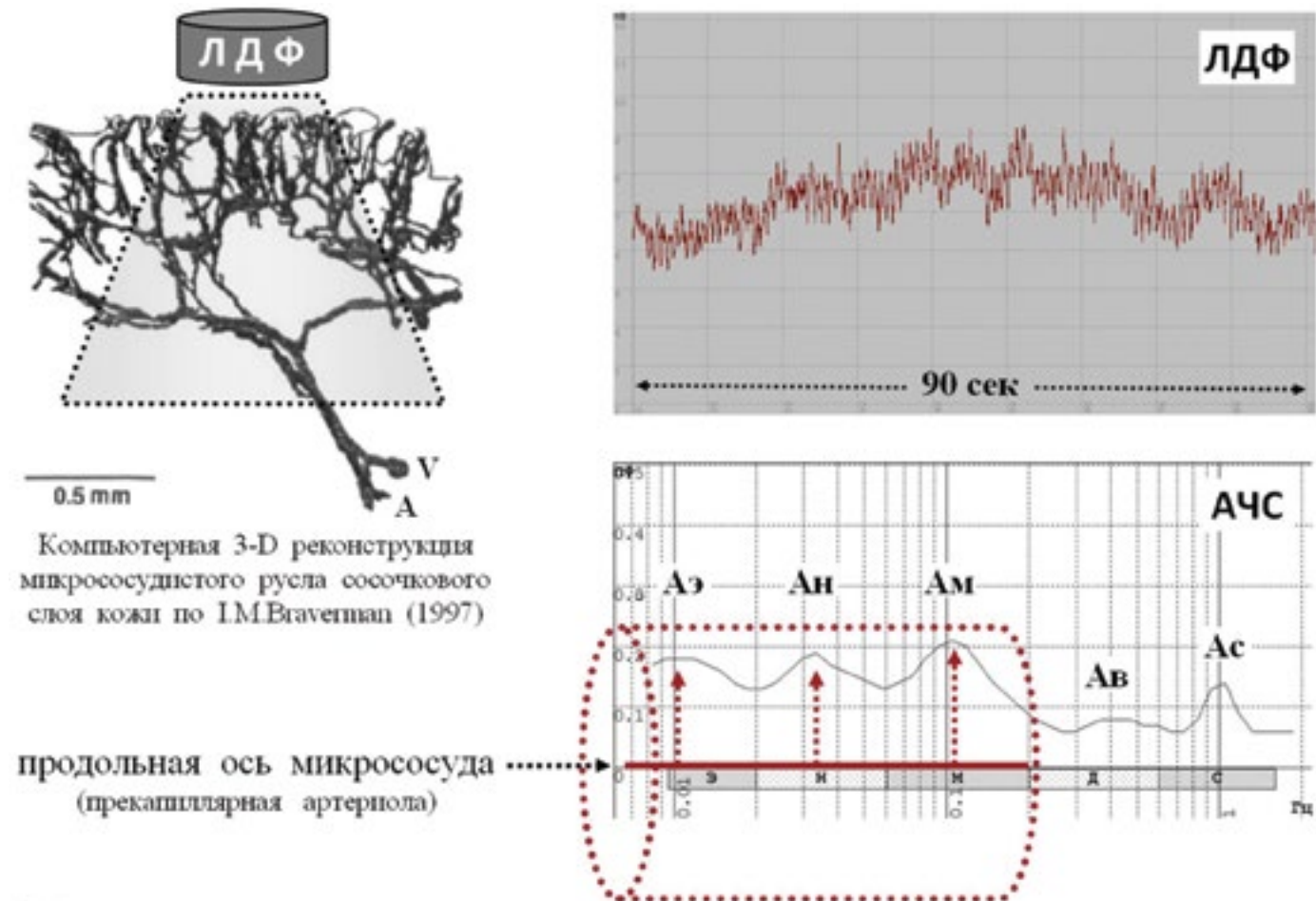
Всего в исследование были включены 17 пациентов (3-е мужчин и 14 женщин) в возрасте 18-63 лет ($40,9 \pm 14,5$) госпитализированных в Отдел гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Большинство пациентов имели II и III ФК, т. е. у 9 пациентов (53%) симптоматика возникала при обычной, а у шести (35%) при

незначительной физической нагрузке. Средние показатели по группе составили: длительность симптомов до верификации диагноза — $1,65 \pm 0,54$ лет, длительность ЛАГ с момента установления диагноза — $0,77 \pm 0,23$ лет, дистанция при Т6МХ — $333,6 \pm 128,0$ м, индекс по Боргу — $3,58 \pm 1,87$ балла. 14 пациентов (82%) на момент включения в исследование получали антикоагулянтную терапию (варфарин и энноксипарин).

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии всем пациентам проводили рутинное лабораторное обследование (общий и биохимический анализы крови, коагулограмма), рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), оценку функции внешнего дыхания, КПОС с ОФП ингаляционным NO. Оценивали функциональный класс (ФК) в соответствии с классификацией ВОЗ, выполняли Т6МХ с оценкой индекса одышки по Боргу. У всех пациентов оценивали уровни прогностически значимого маркера течения ЛАГ NT-proBNP в крови.

Исследование микроциркуляторных процессов в коже проводили методом ЛДФ в первой половине дня в положении лежа на спине после 15-ти минутного периода адаптации при постоянной температуре в помещении $+23 \pm 1^\circ\text{C}$ одноканальным лазерным анализатором кожного кровотока ЛАКК-02 в ближнем инфракрасном диапазоне (длина волны - 800нм), со встроенным стандартным пульсоксиметром и блоком ЛАКК-ТЕСТ (НПП «ЛАЗМА», Россия), который позволяет оценивать параметры перфузии кожи при постоянно поддерживаемой температуре в области исследу-

Рис 1. Исходная ЛДФ-грамма (ЛДФ) с амплитудно-частотным вейвлет анализом (АЧС). В АЧС пунктирным контуром обозначена прекапиллярная артериола, которая в своей структуре содержит гладкомышечные клетки (объяснения в разделе обсуждения)



ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

Ревацио® эффективен и безопасен у пациентов с легочной гипертензией.¹⁻⁴

- Повышает переносимость физических нагрузок^{1,2}
- Улучшает ФК ЛГ¹⁻³
- Повышает выживаемость^{1,4}
- Хорошо переносится¹

Начать и продолжить
с уверенностью

Ревацио®
силденафила цитрат
таблетки 20 мг

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ РЕВАЦИО®

Торговое название: РЕВАЦИО®. **Международное непатентованное название:** силденафил. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** силденафила цитрат (эквивалентно 20 мг силденафила). **Фармакологические свойства:** силденафил — мощный селективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) и фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ5). **Показания к применению:** легочная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, веноокклюзионная болезнь легких. Совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме. Совместное применение ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, с гипотензивными средствами — стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат. Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 (в т.ч. кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Потеря зрения в одном глазу вследствие передней невритной атрофии зрительного нерва, наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментная ретинопатия). Тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Инфаркт или инфаркт миокарда в анамнезе. Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.). Лактазная недостаточность, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Возраст до 18 лет. С осторожностью: I или IV функциональные классы легочной гипертензии. Анатомическая деформация пениса (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) и заболевания, predisposing к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз). Заболевания, сопровождающиеся ковартечением, или обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД > 170/100 мм рт. ст.), обструкция выходящего тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), редко встречающийся синдром множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гиповолемия. Совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (в т.ч. эритромицином, саквинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодолом) и с-эдреноблокаторами. Совместное применение с индукторами изофермента СYP3A4. **Применение при беременности и в период лактации:** поскольку адекватные контролируемые исследования применения силденафила у беременных не проводились, применять препарат РЕВАЦИО® во время беременности можно только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли силденафил в грудное

молоко. При необходимости применения препарата РЕВАЦИО® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. **Способ применения и дозы:** принимается внутрь, рекомендуемая доза препарата РЕВАЦИО® — 20 мг 3 раза в сутки с интервалом около 6-8 часов независимо от приема пищи. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг. У пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. При нарушении функции почек коррекция дозы не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. При нарушении функции печени коррекция дозы у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата не исследовалось. Комбинированную терапию препаратом РЕВАЦИО® с другими препаратами для лечения легочной гипертензии следует проводить с осторожностью, возможно, может потребоваться коррекция дозы. **Побочное действие:** нежелательные явления при терапии препаратом РЕВАЦИО® отмечались у 1% пациентов. Очень частые: головная боль, гиперемия, диспепсия, боль в конечностях. Частые: воспаление подкожной клетчатки, грипп, неучтенный синусит, неучтенная анемия, задержка жидкости, бессонница, тревожность, неучтенные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотобоязнь, хроматопсия, цианопсия, воспаление глаз, покраснение глаз, неучтенный ринит, кашель, заложенность носа, неучтенный бронхит, носовое кровотечение, неучтенный гастрит, неучтенный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, вздутие живота, сухость во рту, апноэ, эритема, ночные поты, миалгия, боль в спине, гинекомастия, пикнодак. **Особые указания:** во избежание осложнений применять строго по назначению врача! Эффективность препарата РЕВАЦИО® у пациентов с тяжелой легочной гипертензией (функциональный класс IV) не доказана. Соотношение польза/риск силденафила у пациентов с легочной гипертензией I функционального класса не установлено. Исследования по применению силденафила в лечении вторичной легочной гипертензии, за исключением легочной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани, и резидуальной легочной гипертензией, не проводились.

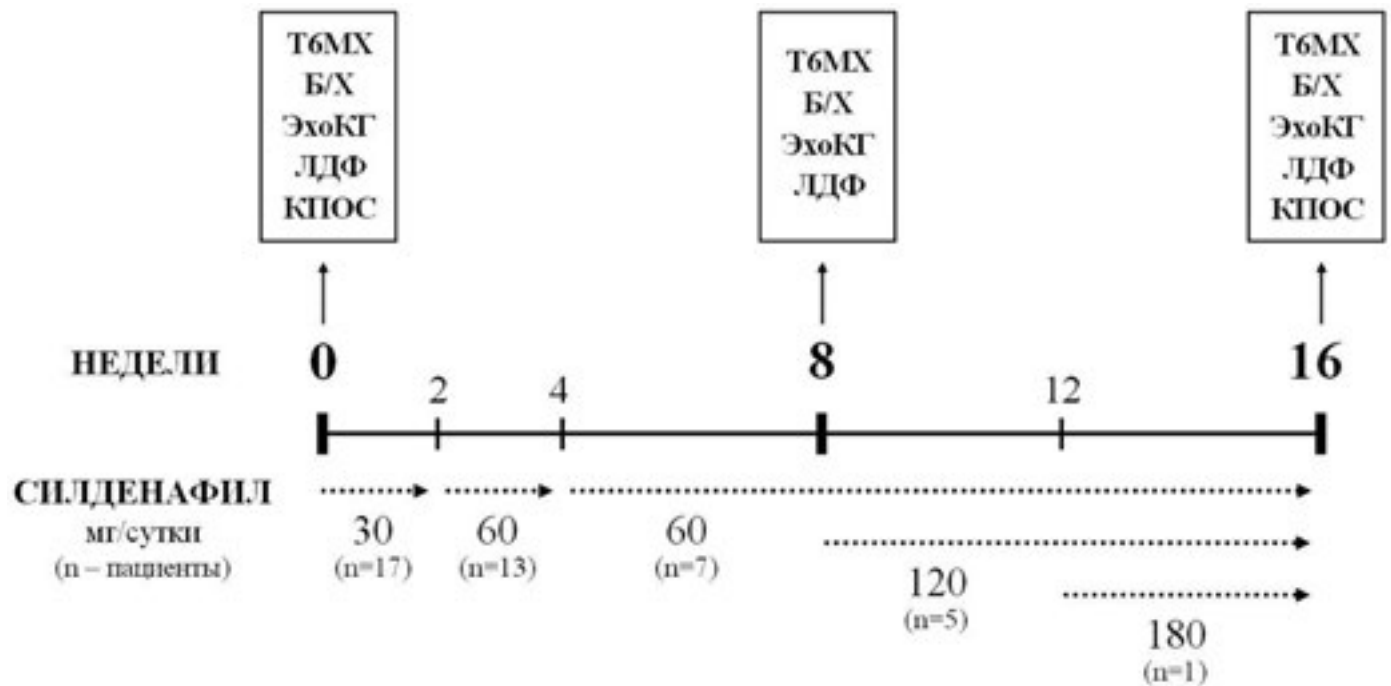
Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО®, одобренной МЗ РФ, регистрационный номер ЛП 000197-270116 от 27.01.2016.

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО®, одобренная МЗ РФ, регистрационный номер ЛП 000197-270116 от 27.01.2016. 2. Gale N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2009;361:2318-2327. 3. Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) for the treatment of pulmonary arterial hypertension (WHO functional class I or II) to improve exercise capacity Pfizer Ltd Advice No: 1010 All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) — June 2010. 4. Lewis J, Rubin et al. Long-Term Treatment with Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension. SUPFER-2. Chest. Prepublished online May 5, 2011. DOI:10.1378/chest.10-0969.



ООО «Пфайзер»:
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

Рис. 2. Дизайн исследования.



дования (+32°C) и проводить различные функциональные тесты. За 5 минут до начала исследования (10-я минута периода адаптации) регистрировали артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД), затем измеряли температуру кожных покровов в области проведения ЛДФ инфракрасным термометром «Beurer» (Германия). Датчик ЛДФ располагали в области наружной поверхности правого предплечья по средней линии на 3-4 см проксимальнее лучезапястного сустава [9].

ЛДФ выполняли в следующем объеме и последовательности: 1) базальная перфузия (БП); 2) дыхательная констрикторная проба (ДП); 3) холодовая констрикторная проба (ХП); 4) констрикторная проба с венозной окклюзией (ВО); 5) дилаторная проба с 5-ти минутной артериальной окклюзией (АО). Общее время исследования, включая период адаптации, составляло 50-55 минут. Исходную ЛДФ-грамму при БП подвергали амплитудно-частотному анализу (рис.1) с использованием адаптивного вейвлет-преобразования [10,11], который позволяет в соответствующих частотных диапазонах оценивать функциональное состояние всех регуляторных механизмов модуляции микрокровотока: эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам), респираторно обусловленного (Ав) и пульсового (Ас) [12,13]. В связи с тем, что средняя перфузия (М) не может быть выражена в абсолютных единицах, например в мл/сек/мм³, значения средней перфузии и усредненные по времени значения амплитуды регуляторных механизмов представлены в условных перфузионных единицах (пф) [14]. В англоязычной литературе данные показатели обозначаются как PU (perfusion units) или AU (arbitrary units). При функциональных тестах оценивали уровень снижения/повышения перфузии и время ее развития [15].

Всем пациентам была назначена терапия силденафилом (Ревацио, Пфайзер) в стартовой дозе 10мгх3 раза в сутки (для оценки переносимости терапии) с дальнейшим титрованием дозы через 2 недели от начала терапии до 20мгх3 раза в сутки, а спустя 4 недели от начала терапии доза силденафила титровалась каждые 4 недели индивидуально, в зависимости

от клинической симптоматики, достигнутого значения АД (отсутствие стойкой системной гипотонии) и эффективности терапии до 16-й недели (±3-5 дней) (рис.2).

Исследование микроциркуляции в коже с функциональными тестами (ЛДФ), ЭхоКГ, Т6МХ с оценкой индекса по Боргу, уровень NT-proBNP (Б/Х) в крови выполняли исходно (ИЛГ-0), через 8 (ИЛГ-8) и 16 (ИЛГ-16) недель от начала ЛАГ-специфической терапии силденафилом. КПОС выполняли исходно на первом визите (ИЛГ-0) и на третьем визите (ИЛГ-16). Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Группу сравнения (ГС) составили 25 условно здоровых добровольцев (39,3±10,1), которым проводили ЛДФ с функциональными тестами.

Анализ данных проводили с использованием стандартного пакета программ «STATISTICA 7.0» (StatSoft Inc, США), который предусматривает возможность проведения параметрического и непараметрического методов анализа данных. Применяли методы описательной статистики, критерий хи-квадрат и корреляции между переменными, были построены таблицы сопряженности. Оценка динамики показателей на фоне лечения проводили с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Для сравнения независимых переменных использовали критерий Манн-Уитни. Полученные результаты считали достоверными при $p < 0,05$. Данные в таблицах и тексте представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка средней. Динамика параметров в процессе лечения (ИЛГ-8 и ИЛГ-16) в таблицах приведены в виде дельты (Δ).

Результаты

В течение первых двух недель в связи с клиническим ухудшением (нарастание правожелудочковой недостаточности, уменьшение >5% пройденной дистанции при Т6МХ и усилением индекса одышки по Боргу более 2 баллов) из исследования были выведены 4 (24%) пациента. Из оставшихся 13 пациентов на втором этапе (Т2) исследования удалось выпол-

Таблица 1. Показатели функционального статуса, ЭхоКГ и уровня NT-proBNP

показатели	ИЛГ-0 (n=17)	ИЛГ-8 (n=9) Δ (8-0)	ИЛГ-16 (n=13) Δ (16-0)	p (0-8)	p (0-16)
ФК (н)					
– I	2 (12%)	2 (22%)	4 (31%)	0,36	0,14
– II	9 (53%)	3 (33%)	5 (38%)		
– III	6 (35%)	4 (45%)	4 (31%)		
Индекс по Боргу	3,59 ± 0,45	- 0,67 ± 0,29	- 0,85 ± 0,39	0,39	0,44
Т6МХ (м)	333,6 ± 31,1	+ 45,1 ± 17,9	+ 68,9 ± 17,7	0,12	0,06
СДЛА (мм рт.ст.)	85,6 ± 3,2	- 4,4 ± 1,5	- 4,0 ± 1,4	0,09	0,03
Ствол ЛА (см)	3,29 ± 0,16	- 0,03 ± 0,05	- 0,06 ± 0,04	0,67	0,68
Объем ПП (мл)	22,83 ± 1,5	- 0,21 ± 0,71	- 0,32 ± 0,67	0,89	0,84
ПЗР ПЖ (см)	3,81 ± 0,19	- 0,02 ± 0,04	-0,05 ± 0,06	0,49	0,57
КДР ЛЖ (см)	4,23 ± 0,17	+ 0,17 ± 0,07	+ 0,20 ± 0,09	0,07	0,05
Аорта (см)	3,14 ± 0,08	- 0,03 ± 0,06	+ 0,02 ± 0,07	0,76	0,84
NT-proBNP (пг/мл)	1722 ± 124	- 844 ± 169	- 1038 ± 243	0,01	0,003

Таблица 2. Показатели КПОС в процессе лечения

показатели	ИЛГ-0 (n=17)	ИЛГ-16 (n=13) Δ (16-0)	p
СДЛА (мм рт.ст.)	90,00 ± 4,41	- 1,62 ± 4,49	0,70
ДДЛА (мм рт.ст.)	37,94 ± 2,15	- 3,23 ± 2,97	0,33
ДЛАср (мм рт.ст.)	57,94 ± 2,49	- 2,31 ± 2,94	0,42
ДЗЛАср (мм рт.ст.)	5,71 ± 0,57	- 0,23 ± 0,64	0,77
ДППср (мм рт.ст.)	8,71 ± 0,91	- 2,54 ± 1,44	0,14
Sao2 (%)	94,82 ± 1,07	+ 1,0 ± 0,84	0,26
Svo2 (%)	57,88 ± 2,22	+ 3,77 ± 1,65	0,05
СИ (л/мин/м ²)	1,96 ± 0,14	+ 0,29 ± 0,13	0,05
УО (мл)	44,47 ± 3,32	+ 3,96 ± 2,91	0,43
ЛСС (дин×с×см ⁻⁵)	1236,82 ± 121,39	- 127,69 ± 87,77	0,28
ОЛСС (дин×с×см ⁻⁵)	2283,77 ± 232,98	- 288,15 ± 201,43	0,35

нить только 9 пациентам (4 иногородних пациента приехать не смогли). На последнем этапе – через 16 недель (±3-5 дней) от начала терапии (ТЗ) исследования в полном объеме выполнены всем 13 пациентам.

Исходно по данным трансторакальной ЭхоКГ (табл.1) отмечались дилатация правых отделов сердца (ПП и ПЖ) и ствола ЛА, высокие значения СДЛА (систолического давления в легочной артерии). Расчетные величины СДЛА соответствовали значениям прямого измерения при КПОС. По данным КПОС отмечалось существенное повышение ДЛА до 90/37 мм рт.ст., ЛСС до 1236 дин×с×см⁻⁵, ОЛСС до 2283 дин×с×см⁻⁵, сердечный индекс (СИ) был снижен до 1,96 л/мин/м². ДЗЛА было в норме у всех пациентов и составляло в среднем 5,71±2,34 мм рт.ст. (табл.2). При проведении ОФП с ингаляционным NO существенной динамики ДЛАср. и СВ не отмечалось и проба была расценена как отрицательная.

Динамика показателей функционального статуса, ЭхоКГ и уровня NT-proBNP в крови в процессе лечения силденафилом приведены в таблице 1.

Из полученных данных видно, что в течение 16-ти недельного курса терапии силденафилом отмечается достоверное уменьшение систолического давления в легочной артерии

более чем на 4 мм рт.ст., увеличение дистанции при Т6МХ в среднем на 69 м и существенное снижение уровня NT-proBNP. Остальные показатели также имели тенденцию к улучшению, но их динамика не достигла достоверных значений.

По данным КПОС (табл.2) также отмечаются положительные сдвиги по всем параметрам, но достоверных значений достигли только уровень сатурации смешанной венозной крови (Svo2) и сердечный индекс (СИ).

Показатели базальной перфузии при ЛДФ приведены в таблице 3. Из полученных результатов видно, на фоне неизменных показателей АД и температуры кожи отмечается тенденция к увеличению уровня перфузии кожи на фоне достоверного увеличения амплитуды всех (кроме миогенного) механизмов модуляции микрокровотока уже к 8-й неделе от начала терапии.

На фоне терапии силденафилом отмечается не только улучшение показателей базальной перфузии, но и уменьшение констрикторной активности микрососудов кожи на все виды сосудосуживающих стимулов (рис.3), которые уже к 8-й неделе не отличаются от результатов в группе здоровых добровольцев.

Таблица 3. Показатели базального уровня кожной перфузии по данным ЛДФ

показатели	ИЛГ-0 (n=17)	ИЛГ-8 (n=9) Δ (8-0)	ИЛГ-16 (n=13) Δ (16-0)	p (0-8)	p (0-16)
САД (мм рт.ст.)*	104,1 ± 10,5	- 4,44 ± 3,06	0,0 ± 2,04	0,17	0,96
ДАД (мм рт.ст.)*	66,8 ± 8,5	- 5,0 ± 3,12	- 1,92 ± 2,63	0,14	0,40
ЧСС (уд./мин)	74,4 ± 8,4	+ 0,78 ± 2,88	+ 2,38 ± 2,13	0,72	0,46
ЧДД (в мин)	18,4 ± 1,7	- 0,22 ± 0,55	- 0,54 ± 0,66	0,67	0,48
Т кожи (°С)*	33,2 ± 1,2	- 0,14 ± 0,58	- 0,19 ± 0,65	0,51	0,72
М (пф)	6,34 ± 2,90	+ 0,07 ± 1,02	+ 1,35 ± 0,85	0,77	0,18
Аэ (пф)	0,37 ± 0,27	+ 0,14 ± 0,07	+ 0,14 ± 0,06	0,05	0,04
Ан (пф)	0,38 ± 0,17	+ 0,19 ± 0,05	+ 0,18 ± 0,05	0,01	0,01
Ам (пф)	0,36 ± 0,26	+ 0,04 ± 0,11	+ 0,08 ± 0,08	0,26	0,24
Ав (пф)	0,13 ± 0,08	+ 0,11 ± 0,04	+ 0,12 ± 0,05	0,03	0,04
Ас (пф)	0,10 ± 0,03	+ 0,07 ± 0,04	+ 0,04 ± 0,02	0,09	0,05
SO ₂ (%)	95,18 ± 3,09	+ 0,11 ± 0,51	+ 0,23 ± 0,54	0,87	0,64

* - за 5 минут до начала ЛДФ (10-я минута периода адаптации)

Рисунок 3. Результаты констрикторных функциональных тестов в процессе лечения. Значения в столбиках отражают достоверность относительно группы здоровых добровольцев (ГС)

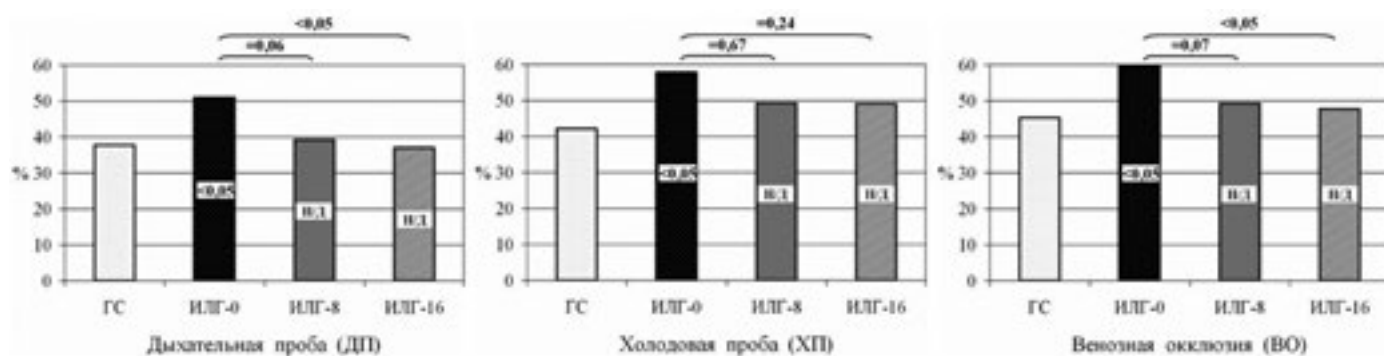
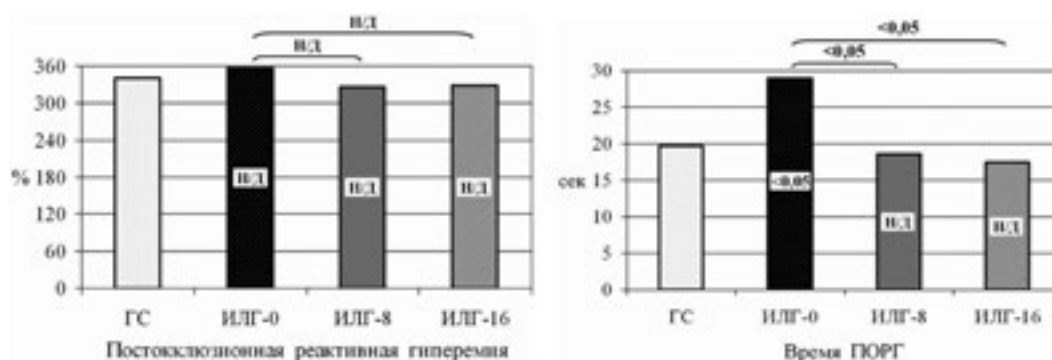


Рисунок 4. Результаты дилататорной пробы с пятиминутной артериальной окклюзией. Значения в столбиках отражают достоверность относительно группы здоровых добровольцев (ГС)



Постокклюзионная реактивная гиперемия (ПОРГ), которая развивается в ответ на пятиминутную артериальную окклюзию, исходно была сопоставима с группой контроля и в процессе наблюдения практически не изменялась. Положительная динамика отмечается только в скорости развития максимальной вазодилатации. Исходные значения были существенно удлинены, а на фоне терапии отмечается достоверное укорочение времени развития ПОРГ, что указывает на улучшение реакции резистивных микрососудов на дилататорное действие продуктов ишемического метаболизма и увеличение потока крови (рис.4).

Обсуждение

В нашей работе изучалась эффективность терапии силденафилом и ее влияние на показатели микроциркуляторного кровотока в системе большого круга кровообращения у пациентов с ИЛГ ОФП-. Терапия силденафилом, как представителя группы ИФДЭ5, является одним из основных подходов в патогенетической терапии пациентов с ИЛГ. Результаты последних клинических исследований в области лечения ЛАГ показывают, что силденафил приводит к субъективному улучшению состояния пациентов, улучшению функциональных показателей

и гемодинамических параметров легочной циркуляции [1,2].

На фоне 16-недельной терапии силденафилом 13 пациентов (76%), включенных в наше исследование, продемонстрировали улучшение клинического течения ИЛГ и гемодинамического статуса. По завершению 16-недельного курса терапии силденафил продемонстрировал способность позитивно влиять на толерантность к физической нагрузке у данной группы пациентов — отмечается существенный прирост с тенденцией к достоверности дистанции в Т6МХ в среднем на 69 м, улучшение ФК (число пациентов с I ФК увеличилось с 12% до 31%, число пациентов с II ФК и III ФК уменьшилось с 53% до 38% и с 35% до 31% соответственно). На индекс одышки по Боргу прием силденафила достоверного влияния не оказал, но имеется тенденция к улучшению данного показателя. Достоверно улучшились параметры центральной гемодинамики по данным ЭхоКГ (СДЛА, КДР ЛЖ) и по данным КПОС (СИ, Svo2), а также отмечается существенное уменьшение уровня прогностически значимого маркера NT-proBNP в среднем на 1038 пг/мл.

Полученные нами данные согласуются с результатами рандомизированных клинических исследований, которые подтверждают эффективность силденафила при ИЛГ [1,2,16]. Однако в нашем исследовании у 4-х пациентов (24%) на фоне приема стартовых доз препарата было отмечено клиническое ухудшение, обусловленное нарастанием правожелудочковой недостаточности и уменьшение на более чем 5% пройденной дистанции при Т6МХ, усилением индекса одышки по Боргу более чем на 2 балла, в связи с чем в течение первых 4-х недель наблюдения они из нашего исследования были выведены.

При назначении силденафила в дозе 60 мг/сутки мы наблюдали хорошую переносимость терапии у всех 13 оставшихся пациентов. Наличие системной гипотонии не позволило нарастить дозу препарата на 8-й неделе у 7 пациентов (54%). У 6 пациентов (46%) через 8 недель от начала терапии доза была увеличена до 120 мг/сутки, а на 12-й недели состояние только одного пациента (8%) позволило довести максимальную дозировку силденафила до 180 мг/сут (рис.2).

В связи с тем, что в доступной литературе нам не удалось найти работ по влиянию силденафила на микроциркуляторные процессы в системе большого круга кровообращения, полученные нами результаты пилотного исследования представляют особый интерес. Несмотря на то, что при базальной перфузии функциональное состояние регуляторных механизмов на уровне резистивных микрососудов кожи (система большого круга кровообращения) не продемонстрировали отличий от здоровых добровольцев [15], при курсовом приеме силденафила уже через 8 недель отмечается достоверная положительная динамика со стороны вазомоторной активности эндотелия микрососудов (частотный диапазон $\approx 0,01$ Гц), которую связывают с периодическим изменением концентрации NO и/или ответа гладкомышечных клеток на его действие [12,13]. Данный факт интересен тем, что ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 способствуют накоплению цГМФ (второго мессенджера эндогенного NO) в гладкомышечной оболочке сосудов малого круга кровообращения [1,16]. И хотя считается, что ИФДЭ5 локализуется преимущественно в легочной ткани, где он крайне активен, его участие в регуляции тонуса резистивных микрососудов в системе большого круга кровообращения также весьма существенна, что проявляется системной реакцией в виде гипотонии. Полученные по результатам анализа АЧС колебаний кровотока данные ука-

зывают на то, что силденафил действительно способствует улучшению реакции гладкомышечных клеток на NO, которая выражается в достоверном увеличении амплитуды вазомоций (vasa – сосуд, motio – движение) прекапиллярных артериол в диапазоне эндотелиальной активности (табл.3). Если представить нулевое значение амплитуды в АЧС за продольную ось микрососуда, а усредненные по времени значения амплитуды в тонус формирующих диапазонах (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) за стенку микрососуда, то становится вполне очевидным, что чем больше амплитуда, тем больше величина просвета микрососуда и наоборот (рис.1). На «языке сосудистого тонуса» данные показатели имеют обратную зависимость – чем больше амплитуда вазомоций, тем ниже тонус, чем ниже амплитуда, тем выше тонус и, соответственно, меньше величина просвета микрососуда [9,17]. И то, что курсовой прием силденафила приводит к достоверному увеличению амплитуды вазомоций прекапиллярных артериол в диапазоне эндотелиальной активности (табл.3), является вполне закономерным результатом приема данного препарата, исходя из его фармакодинамических свойств.

Достоверное увеличение амплитуды вазомоций в диапазоне нейрогенной симпатической адренергической активности (Ан) и недостоверный, но положительный тренд к увеличению амплитуды миогенных вазомоций (Ам), которые отражают величину базального тонуса гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол, вероятнее всего, обусловлены именно фармакодинамическими свойствами силденафила, уменьшающего распад цГМФ. Следствием снижения тонуса основных регуляторных механизмов, которые реализуют свои биологические эффекты непосредственно через гладкомышечные клетки сосудов, является увеличение амплитуды пульсовых колебаний кровотока (Ас), которые отражают объемные параметры притекающей в МЦР артериальной крови и позволяют косвенно судить о величине просвета крупных (>30 мкм), более глубоко расположенных по отношению к поверхности кожи артериол. Увеличение притока крови сопровождается и соответствующим увеличением количества крови в веноулярном отделе МЦР (система оттока), на что указывает достоверное увеличение амплитуды респираторно обусловленных колебаний кровотока (Ав), которые, в свою очередь, отражают степень веноулярного полнокровия. Увеличение притока крови на фоне достоверного снижения тонуса со стороны эндотелиального и нейрогенного компонентов регуляции в конечном итоге приводит хоть и не к достоверному, но увеличению общего уровня перфузии (М).

Как отмечалось в предыдущей работе [15], больные с ИЛГ и отрицательной реакцией на ингаляционный NO при КПОС, несмотря на отсутствие достоверных отличий в состоянии регуляторных механизмов при базальной перфузии, при функциональных тестах продемонстрировали более высокие значения констрикторной активности микрососудов на все виды сосудосуживающих стимулов (рис.3), которые, в свою очередь, взаимосвязаны с функциональным статусом пациентов (Т6МХ). На фоне приема силденафила отмечается достоверное уменьшение констрикторного ответа на 8-й и 16-й неделях терапии с исходных 51% до 39,2% и 37% соответственно при дыхательной пробе (ДП), которая отражает симпатическую регуляцию, ограниченную преимущественно нервно-мышечным синапсом. Достоверно снижается констрикторная реакция и при активации симпатической системы в ответ на холодное воздействие (ХП) с исходных 57,8%

до 49,2% и 49% соответственно. Достоверно снижается и уровень веноуло-артериолярного констрикторного ответа (сужение прекапиллярных артериол в ответ на растяжение без вовлечения симпатической нервной системы) при нарушении оттока крови от МЦР (ВО) с исходных 59,9% до 49,3% и 47,7% соответственно.

Терапия силденафилом приводит не только к уменьшению констрикторной активности микрососудов кожи, но и к улучшению их реакции на дилататорные стимулы. В частности отмечается достоверное укорочение времени развития максимальной дилатации микрососудов при пробе с пятиминутной артериальной окклюзией (рис.4). Необходимо отметить, что у пациентов данной группы дилататорный резерв микрососудистого русла кожи сохранен и уровень ПОРГ сопоставим с таковым у здоровых добровольцев (357% и 340% соответственно), но время достижения максимальной вазодилатации существенно удлинено (29 сек и 19,7 сек соответственно), что указывает на снижение чувствительности микрососудов к изменениям концентрации газов (O₂ и CO₂), продуктам ишемического метаболизма и напряжению сдвига. Укорочение времени развития ПОРГ на фоне терапии силденафилом можно объяснить не только уменьшением деградации цГМФ в гладкомышечных клетках, но и антипролиферативным действием данного препарата.

Полученные нами в результате пилотного исследования данные показывают, что у больных ИЛГ с отрицательной ОФП на NO ЛАГ-специфическая терапия силденафилом приводит не только к улучшению гемодинамических параметров в системе малого круга кровообращения, но и к достоверному улучшению функционального состояния резистивных сосудов в системе большого круга кровообращения, что выражается в снижении констрикторной активности микрососудов кожи на 9-14% и увеличении их реакции на дилататорные стимулы в среднем на 40%.

Список литературы

1. Galie N., Hoeser M., Humbert M. et al., ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart. J.* 2009; 30: 2493–2537.
2. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив* 2014; 9: 4–23. // Chazova I.Ye., Avdeev S.N., Tsareva N.A. i dr. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu legochnoy gipertenzii. Terapevticheskiy arkhiv* 2014; 9: 4–23.
3. Sitbon O., Brenot F., Denjean A. et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1995; 151: 384–389.
4. Lekakis J., Abraham P., Balbarini A. et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011; 18(6): 775–789.
5. Rosaro E., Molinaro I., Borghese F., Rossi C. et al.

- Bosentan improves skin perfusion of hands in patients with systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension. J. Rheumatol.* 2010; 37(12): 2531–9.
6. Guiducci S., Bellando Randone S., Bruni C. et al. Bosentan fosters microvascular de-remodelling in systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.* 2012; 31: 1723–1725.
7. Ricciari V., Vasile M., Iannace N. et al. Systemic sclerosis patients with and without pulmonary arterial hypertension: a nailfold capillaroscopy study. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1525–1528.
8. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2005 Nov 17; 353(20): 2148–2157.
9. Федорович А.А. Эндотелий микрососудов как мишень терапевтического воздействия. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2013; 4: 27–38. // Fedorovich A.A. *Endoteliy mikrososudov kak mishen terapevticheskogo vozdeystviya. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2013; 4: 27–38.
10. Tankanag A., Chemeris N. Application of adaptive wavelet transform for analysis of blood flow oscillations in the human skin. *Phys. Med. Biol.* 2008; 53: 5967–5976.
11. Tankanag A., Chemeris N. A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under stationary and non-stationary conditions. *Phys. Med. Biol.* 2009; 54: 5935–5948.
12. Stefanovska A., Bracic M., Kvermo H.D. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique. *IEEE Trans Biomed. Eng.* 1999; 46: 1230–1239.
13. Bernjak A., Clarkson P., McClintock P., Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β 1-blocade treatment. *Microvasc. Res.* 2008; 76: 224–232.
14. Stefanovska A., Bracic M. Physics of the human cardiovascular system. *Contemporary Physics.* 1999; 40(1): 31–35.
15. Долгова Е.В., Федорович А.А., Мартынюк Т.В., др. Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии у больных с идиопатической легочной гипертензией в зависимости от статуса вазореактивности на ингаляционный оксид азота. *Евразийский Кардиологический журнал.* 2016; 2: 58–67. // Dolgova Ye.V., Fedorovich A.A., Martynyuk T.V., dr. *Funktsionalnoe sostoyanie mikrososudistogo rusla kozhi po dannym lazernoy dopplerovskoy floumetrii u bolnykh s idiopaticheskoy legochnoy gipertenziei v zavisimosti ot statusa vazoreaktivnosti na ingyalyatsionnyy oksid azota. Yevraziyskiy Kardiologicheskiy zhurnal.* 2016; 2: 58–67.
16. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al., ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation.* 2009; 119(16): 2250–2294.
17. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc. Res.* 2012; 84: 86–93.



Российское общество по гипертонии
Russian Society of Hypertension



International
Society of
Hypertension

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Европейское общество по артериальной гипертонии
Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ

XIII Всероссийский конгресс

«АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ»

Тезисы принимаются до 10 февраля 2017 г.

*E-mail: rsh@gipertonik.ru
www.gipertonik.ru*

*22-24 марта 2017 года
г. Уфа*



ПОЗИЦИОННЫЕ ИЗОМЕРЫ ПАЛЬМИТИНОВЫХ, ОЛЕИНОВЫХ ТРИГЛИЦЕРИДОВ, ЛИПОЛИЗ, АПОЕ/В-100 ЛИГАНД, ПОГЛОЩЕНИЕ КЛЕТКАМИ ЛИПОПРОТЕИНОВ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И ДЕЙСТВИЕ СТАТИНОВ

Титов В.Н.¹, Якименко А.В.², Котловский М.Ю.², Ариповский А.В.³, Смирнов Г.П.¹, Малышев П.П.¹

¹ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

³ ФГУ Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Россанэпиднадзора РФ, г. Оболенск, Московская обл.

POSITIONAL ISOMERS OF PALMITIC AND OLEIC TRIGLYCERIDES, LIPOLYSIS, APOE/B-100 LIGAND, THE UPTAKE OF VERY LOW DENSITY LIPOPROTEINS BY CELLS UNDER THE EFFECT OF STATINS

Titov V.N.¹, Yakimenko A.V.², Kotlovsky M.Yu.², Aripovsky A.V.³, Smirnov G.P.¹, Malyshev P.P.¹

¹ Cardiology Research-and-Production Center, Ministry of Health, Moscow

² Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk

³ Research Center for Applied Microbiology and biotechnology, Russian Sanitary and Epidemiological Inspection, Obolensk, Moscow region

РЕЗЮМЕ

Цель работы - проследить количественные изменения в сыворотке крови позиционных изомеров (ПИ) олеиновых и пальмитиновых триглицеридов (ТГ) и индивидуальных жирных кислот (ЖК) при лечении статинами.

Через 2 недели приема симвастатина (40 мг) в сыворотке крови, снизилось содержание фосфатидилхолинов (ФХ); более достоверно уменьшилось количество неэтерифицированного спирта холестерина (ХС). Изменений в содержании отдельных ЖК не отмечено. В липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) ФХ+ХС формируют полярный монослой; он покрывает массу ТГ, которую связал апоВ-100 в олеиновых и пальмитиновых липопротеинах ЛПОНП, нарушая био-доступность ТГ как субстрата для постгепариновой липазы. Этот специфичный пул ХС в гепатоцитах и ингибируют статины, активируя липолиз ТГ в ЛПОНП. В крови определено количество пальмитиновых и олеиновых ПИ триглицеридов: пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол, ППП, и пальмитол-пальмитоил-олеат, ППО, олеил-олеил-пальмитат, ООП, и олеил-олеил-олеат глицерол, ООО. Исходно отмечено значимое различие в содержании ПИ как ООО и ООП; их меньше в сыворотке крови пациентов опытной группы по сравнению с контрольной группой. При лечении симвастатином (40 мг) снижается уровень пальмитиновых ПИ триглицеридов как ППО, ОПП и ООО. ПИ триглицеридов позволяют: а) охарактеризовать нарушения метаболизма пальмитиновой ЖК, олеиновой ЖК, одноименных ТГ и ЛПОНП; б) сформировать индивидуальную диетотерапию и в) получить объективную информацию о реальном соблюдении пациентами рекомендаций врача. Основа первичной профилактики атеросклероза и атероматоза - снижение до физиологического уровня содержания в пище длинноцепочечных, насыщенных ЖК, главным образом пальмитиновой.

Ключевые слова: позиционные изомеры триглицеридов, статины, неэтерифицированный холестерин, жирные кислоты, профилактика атеросклероза.

ABSTRACT

Our objective was to evaluate changes in serum contents of positional isomers (PI) of oleic and palmitic triglycerides (TG) and individual fatty acids (FA) during statin therapy. Two weeks after Simvastatin therapy (40 mg) serum content of; phosphatidylcholines (PCH) decreased, statistical significance of the unesterified alcohol cholesterol (CL) being higher. No changes were detected in the contents of individual FA. In apoB-100 lipoproteins PCH+CL form a polar monolayer which covers TG bound to apoB-100 in oleic and palmitic very low density lipoproteins (VLDL), thus impairing the bioavailability of the substrate TG for postheparin lipase. This CL pool is inhibited by statins, thus activating lipolysis in VLDL. Blood contents of palmitic PI in TG: palmitoyl-palmitoyl-palmitate (PPP) and palmitol-palmitoyl-oleate (PP) and oleic PI: oleyl-oleyl-palmitate (OOP) and oleyl-oleyl-oleate (OOO) were measured. Statistically significant differences in OOO and OOP contents were recorded, they were lower in patients than in healthy subjects. Simvastatin (40 mg) reduced PPO content, statistically significant decrease was observed in PPO and OOP compared with those before therapy. Determination of PI contents allows one to a) define the impairments of palmitic FA, oleic FA and oleic and palmitic TG and VLDL, b) prescribe individual diet therapy, and c) control patient's compliance with medication. Primary prevention of atherosclerosis and atheromatosis should be based on reduction in dietary contents of long-chain saturated FA, predominantly, palmitic FA.

Key words: positional isomers of triglycerides, statins, unesterified cholesterol, fatty acids, prevention of atherosclerosis.

Сведения об авторах

Якименко Анна Владимировна	исполнитель кандидатской диссертации, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. e-mail: anna-419@mail.ru
Котловский Михаил Юрьевич	канд. мед. наук, руководитель лаборатории, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. e-mail: misha11443@rambler.ru
Ариповский Александр Викторович	канд. хим. наук., вед. н. с., ЗФГУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Россанэпиднадзора РФ, Оболенск, Московская обл.; эл. почта: aripovsky@rambler.ru
Смирнов Георгий Павлович	аспирант, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Москва e-mail: e-smirnov1988@yandex.ru
Мальшев Павел Прокопьевич	доктор мед. наук, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва e-mail: ppmal@rambler.ru
Ответственный за связь с редакцией: Титов Владимир Николаевич	д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липопротеинов НИИ клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15-а, тел. 414-63-10; e-mail: vn_titov@mail.ru

Несмотря на то, что в лечении гиперлипопротеинемии (ГЛП), атеросклероза и атероматоза, ишемической болезни сердца (ИБС) статины используют десятки лет, многие стороны их действия остаются неясными [1]. Определено это тем, что магические слова «статины специфично ингибируют синтез холестерина (ХС)», для приверженцев холестеринотерапии атеросклероза сразу все «делают понятным». Для специалистов, которые не придерживаются этой точки зрения, действие статинов вызывает вопросы:

а) синтез какого из многих функционально разных пулов спирта ХС в гепатоцитах ингибируют статины;

б) функционирует ли этот пул ХС в канальцах эндоплазматического ретикулума;

в) какова биологическая роль этого пула ХС в развитии гиперлипидемии и

г) почему ингибирование статинами синтеза ХС активирует гидролиз ТГ в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП), понижая содержание в сыворотке крови триглицеридов (ТГ) [2]. В клинике, в сроки 2 недели статины, в первую очередь, понижают содержание в плазме крови спирта глицерина – ТГ. Снижение же концентрации полиеновых эфиров ХС (поли-ЭХС), по сути эфиров полиеновых жирных кислот (ПНЖК) со спиртом ХС, в липопротеинах низкой плотности (ЛПНП), является следствием уменьшения в ЛПОНП содержания ТГ [3].

Гиполипидемические препараты обладают специфичными механизмами действия (квестраны, фибраты, глитазоны, никотиновая кислота, олеиновая мононенасыщенная жирная кислота, МЖК, ω -3 ПНЖК, и эзетимиб) [4]. Единение же их действия состоит в том, что все они, правда по-разному, понижают в плазме крови содержания олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП, активируя поглощение их инсулинзависимыми клетками путем самого позднего в филогенезе апоЕ/В-100 эндоцитоза [5]. ЛПОНП, при только частичном гидролизе ТГ, не формируют апоЕ/В-100 лиганд и их не могут поглотить клетки.

Безлигандные ЛПОНП, длительно циркулируя в крови, приобретают гидратированную плотность, которая соответствует плотности ЛПНП. Определяя тест ХС-ЛПНП, мы на самом деле оцениваем содержание ХС в составе безлигандных, афизиологичных ЛПОНП→ЛПНП, которые клетки не смогли

поглотить путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. Статины понижают в плазме крови содержание ТГ и ХС-ЛПНП; происходит ли при этом изменения в спектре позиционных изоформ (ПИ) триглицеридов в ЛПОНП или реализованы иные механизмы.

На основании того, какая ЖК этерифицирована с вторичной спиртовой группой в sn-2 позиции трехатомного спирта глицерина (эту эфирную связь не могут гидролизовать все внеклеточные липазы), мы обоснованно предложили разделять ТГ на: пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые. В олеиновых ТГ в sn-2 всегда этерифицирована олеиновая МЖК; в пальмитиновых – пальмитиновая НЖК и т.д. Олеиновые + пальмитиновые ТГ составляют более 90% всех ТГ в составе ЛПОНП, которые гепатоциты формируют и освобождают в кровоток.

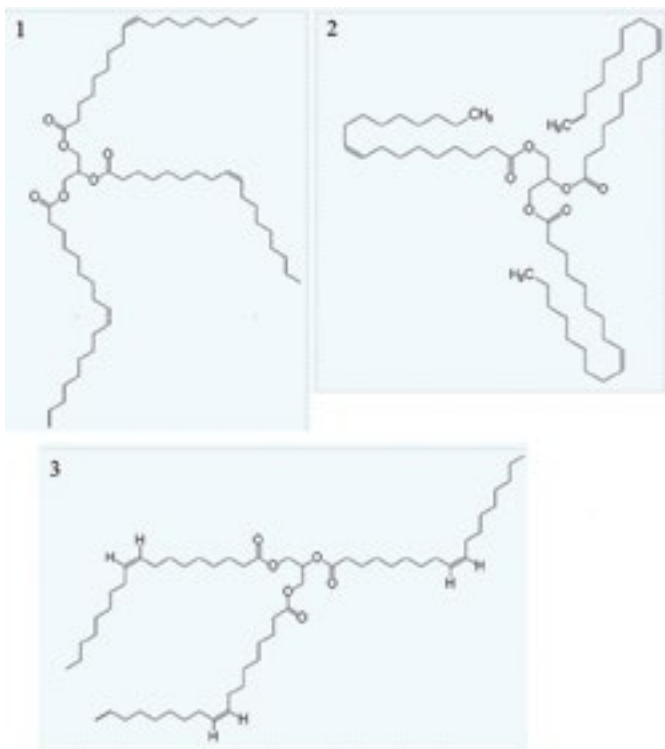
При единой структурной формуле такого ПИ триглицерида как триолеат - (C17H33COO)3C3H5, молекула ТГ реально может принимать три скелетные формы; происходит это, в частности, при связывании с апоВ-100 и формировании ЛПОНП (рис. 1).

Учитывая выраженное различие стерической формы ТГ, мы полагаем, апоВ-100 в гепатоцитах, в канальцах эндоплазматического ретикулума, разделяет структурирует индивидуальные ТГ с формированием столь же физико-химически индивидуальных пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ЛПОНП.

Различие стерической (пространственной) формы ПИ триглицеридов, мы полагаем, является основой того, что в гепатоцитах апоВ-100 разделяет структурирует пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ТГ в состав одноименных ЛПОНП; они имеют разные физико-химические свойства, в том числе и гидратированную плотность. В биологических средах и тканях методами жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии определено более 40 индивидуальных, позиционных изомеров ТГ [6].

При реализации биологической реакции экзотрофии (постпрандиальная гиперлипидемия после еды), при действии постгепариновой липопротеинлипазы и ее кофактора апоС-II, образованные в крови лигандные апоЕ/В-100 олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП быстро поглощают клетки путем активного, апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза. Через несколько часов в крови физиологично нет ни олеиновых, ни

Рис. 1. Три «скелетные» формулы молекулы ТГ олеил-олеил-олеат, 000, 1-3, в которой они физико-химически могут ассоциироваться с апоВ-100 в олеиновых (и иных) ЛПОНП



всегда меньшего количества пальмитиновых ЛПОНП; в крови преобладают линолевые и линоленовые ЛПОНП. В пуле всех классов ЛП в крови, олеиновые+пальмитиновые: линолевые: линоленовые ТГ физиологично соотносятся как 90 : 9 : 1 [7].

Действие статинов реализовано в филогенетически самых поздних ЛПОНП, но не в ЛПНП. Тест ХС-ЛПНП отражает накопление в плазме крови пальмитиновых, безлигандных ЛПОНП, которые приобрели плотностью ЛПНП. Физиологично ни олеиновые, ни пальмитиновые ЛПОНП в ЛПНП не превращаются; все их поглощают зависимые от инсулина клетки путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. Физиологично в крови в ЛПНП превращаются только линолевые и линоленовые ЛПОНП; вместе они составляют менее 10% количества ЛПОНП, которые секретировали гепатоциты.

Цель работы – в процессе лечения статинами проследить количественные изменения и качественный состав в крови позиционных изомеров олеиновых и пальмитиновых ТГ. Проявляют ли статины *in vivo* иное действие, кроме активации гидролиза ТГ (липолиза) в ЛПОНП, изменяют ли статины содержание в сыворотке крови ЖК и ПИ олеиновых и пальмитиновых ТГ?

Материалы и методы

На базе ЦНИЛ ГБОУ ВПО КрасГМУ, КГБУЗ «КМКБ № 20 имени И.С. Берзона» и КГБУЗ "Красноярской городской поликлиники № 14" проведена оценка лечения симвастатином в открытом, контролируемом, рандомизированном протоколе. В соответствии с Хельсинской декларацией, получено разрешение этического комитета ГБОУ ВПО КрасГМУ, 26.11.2008 г. и добровольное, информированное согласие каждого пациента на участие в протоколе.

В контрольную группу вошли условно здоровые люди - 146

человек; (86 женщин и 60 мужчин); параметры обследования их использованы далее для сравнения с опытными группами. Средний возраст мужчин - 48,4±6,4 лет, женщин – 50,9±6,5 лет. Критерии исключения: ИБС, острые и хронические заболевания в стадии обострения, семейные формы ГЛП, синдром резистентности к инсулину (ИР), нарушения функции печени и почек. Оценивали анамнез, биохимические и гематологические параметры крови, данные велоэргометрии, эхокардиографии и ЭКГ, величину АД и результаты функциональных методов.

В сыворотке крови пациентов определено содержание анализов: глюкоза, альбумин, С-реактивный белок, общий белок, мочевая кислота, креатинин, мочевины, билирубин, церулоплазмин, сиаловые кислоты. Определена активность панкреатической липазы, АЛТ, АСТ, креатинкиназы, α-амилазы, щелочной фосфатазы, ЛДГ и холинэстеразы. Измерено содержание ТГ (спирта глицерина), спирта холестерина, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП. Определение провели на биохимическом автоанализаторе Cobas Integra 400 plus (США), используя реактивы фирмы-производителя оборудования, а также фирмы «Вектор-бест», «Ольвекс диагностикум» РФ. Содержание ХС-ЛПОНП рассчитали по формуле Fridwal [7]. Для диагностики ИР использовали тест толерантности к глюкозе. Сыворотку крови замораживали при -80С°. Параллельно, в рамках применения статинов при лечении ИБС, до и после 2 недель приема симвастатина в дозе 40 мг/сутки определен состав ЖК в сыворотке крови у 19 пациентов, которые находились в клиническом отделении НИИ кардиологии РКНПК МЗ РФ.

При экстракции ТГ, 0,1 мл сыворотки крови вносили в вials фирмы «Supelco» (США), добавляли 0,7 мл метанола, встряхивали и доливали 1,4 мл хлороформа; далее вносили внутренний стандартный образец в объеме 0,02 мл тринадеканоата (ННН) «Sigma» (Германия) растворенный в хлороформе (1 мг ННН/мл); содержимое перемешивали на смесителе. Инкубировали в водяной бане 20 мин. при температуре 40°С. При остывании добавляли 1 мл 0,74% KCl, встряхивали 10 мин. на смесителе и центрифугировали столько же при 2000 об/мин. Далее отбирали нижний слой и высушивали в токе азота. Экстракт растворяли в 1 мл смеси метанол : хлороформ (1:1).

Разделение индивидуальных ТГ проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе DIONEX Ultimate 3000 на колонке Reprosil-Pur с наполнителем C18-AQ 3 мкм, 150×4,6 мм. Температура термостата колонки 30°С, элюенты — ацетонитрил (А) + ацетон (В) в градиентном режиме; скорость потока элюента 1 мл/мин; объем вводимой в инжектор пробы - 20 мкл. В качестве детектора использовали масс-спектрометр модели ABSCIEX QTRAP 5500 при работе в режиме регистрации позитивных заряженных ионов. Использовали химическую ионизацию при атмосферном давлении (APCI). Данные по MRM-переходам подобраны с помощью программы обработки данных Analyst 1.5.2 («Applied BioSystem», США).

Полученные результаты

Через две недели приема пациентами симвастатина (40 мг/сутки), определено содержание индивидуальных ЖК, как это описано нами ранее [8]. Содержание в крови анализов, которые характеризуют соматическое состояние пациентов, не изменилась. Через 2 недели приема статинов, в плазме крови, снизилось содержание фосфатидилхолинов (ФХ): с

Таблица 1. Содержание ЖК в плазме крови до и через 2 недели приема симвастатина ($X \pm \sigma$, мкг/мл, $n = 12$)

ЖК	14:0	15:0	16:0	16:1	18:0	18:1	18:2	18:3 γ	18:3 α	20:3 γ	20:4	20:5	22:5	22:6
До	39 \pm 5	10 \pm 2	844 \pm 52	92 \pm 11	223 \pm 21	732 \pm 59	968 \pm 46	12 \pm 2	13 \pm 4	41 \pm 3	196 \pm 13	28 \pm 5	17 \pm 1	86 \pm 7
После	45 \pm 8	10 \pm 1	747 \pm 46	77 \pm 7	217 \pm 21	632 \pm 41	957 \pm 116	9 \pm 3	20 \pm 3	42 \pm 5	184 \pm 11	39 \pm 6	17 \pm 2	65 \pm 8

3,58 \pm 0,28 мг/мл до и 2,78 \pm 0,15 после. Концентрация НЭЖК в крови не изменилась: до 0,43 \pm 0,01 ммоль/л и 0,41 \pm 0,07 после. Достоверно меньше стал уровень незатерифицированного ХС: с 2,18 \pm 0,29 ммоль/л в крови, он снизился до 1,47 \pm 0,18; $p \leq 0,05$. Напомним, что на поверхности массы ТГ в секретируемых ими ЛПОНП гепатоциты формируют полярный монослой из ФХ+ХС. На двух сторонах этого монослоя и происходит гидролиз неполярных ТГ, образование полярных диглицеридов и НЭЖК. На одной стороне монослоя ФХ+ХС располагается субстрат, на другой – фермент, постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ). При повышенном содержании полярного ХС в ЛПОНП и увеличенном отношении ХС/ФХ, монослой разоблачает фермент и субстрат реакции и выражено ингибирует липолиз.

Как следует из **табл. 1**, симвастатин не изменяет содержания ЖК в ЛПОНП. Уменьшая синтез ХС и отношение ХС/ФХ в полярном монослое в ЛПОНП, изменяя физико-химические параметры монослоя, статин увеличивает биодоступность ТГ для гидролиза при действии постгепариновой ЛПЛ. Активируя липолиз в ЛПОНП, быстрое формирование апоЕ/В-100 лиганда, статины усиливают поглощение олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП инсулинзависимыми клетками; это понижает в плазме крови концентрацию ТГ, далее общего ХС и позже ХС-ЛПНП.

Эффективность действия статинов *in vivo*, снижение ХС-ЛПНП определяют два фактора; действуют они разно-

направленно; а) снижение отношения ХС/ФХ делает монослой в ЛПОНП более проницаемым и активирует липолиз ТГ на поверхности этого монослоя, увеличивая биодоступность субстрата для гидролиза постгепариновой ЛПЛ + ее кофактор апоС-II; б) увеличение в ЛПОНП содержания более гидрофобных пальмитиновых ТГ и пальмитиновых ЛПОНП при снижении олеиновых, замена оптимального субстрата на неоптимальный приводит к меньшей активности липолиз и понижению эффективности действия статинов. Чем выше содержание в пище пальмитиновой НЖК, а в плазме крови пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП, тем действие статинов (активация липолиза) становится менее эффективным; пальмитиновая НЖК формирует *in vivo* резистентность к действию статинов.

В отличие действия фибратов, глитазонов на метаболизм ЖК как агонистов рецепторов активации пролиферации пероксисом, гиполипидемическое действие статинов обусловлено активацией липолиза в ЛПОНП. Понизить же содержание в крови нежелательной экзогенной пальмитиновой НЖК, одноименных ТГ и пальмитиновых ЛПОНП, статины не могут. В то же время, прием симвастатина (40 мг – два месяца) значительно понизил содержание ХС с 5,52 до 4,21 мм/л, ТГ с 1,51 до 1,23 мм/л и ХС-ЛПНП с 3,5 до 2,36 мм/л. Увеличение дозы статина привел к снижению содержания ХС с 5,19 до 3,77 мм/л, ТГ с 1,57 до 1,22 мм/л и ХС-ЛПНП с 3,38 до 1,82 мм/л.

В клинических наблюдениях, мы первые определи-

Таблица 2. Содержание триглицеридов в плазме крови практически здоровых женщин и пациентов с ИБС

Систематическое название триглицеридов	Содержание триглицеридов в плазме крови мм/л							
	условно здоровые (n=86)	больные ИБС (n=70)	Больные ИБС (n=57)		Больные ИБС (n=45)		Больные ИБС (n=12)	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения в дозе 40 мг	до лечения	после лечения в дозе 80 мг
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ППП	0,108 (0,051;0,242)	0,188 (0,065;0,484)*	0,201 (0,062;0,458)	0,107 (0,073;0,238)*	0,149 (0,062;0,419)	0,107 (0,059;0,238)	0,229 (0,076;0,539)	0,114 (0,081;0,333)*
ППО	1,308 (0,916;2,247)	1,536 (0,919;3,261)	1,548 (0,958;2,994)	1,344 (0,811;1,827)*	1,548 (1,982;2,754)	1,320 (0,800;1,905)	1,524 (1,190;3,789)	1,392 (1,073;1,794)*
ООП	3,828 (2,792;5,422)	3,747 (2,603;5,640)	3,758 (2,734;5,486)	3,933 (2,458;5,070)	3,758 (2,734;5,451)	4,079 (2,426;5,324)	4,305 (2,685;6,091)	3,375 (2,801;4,628)
ООО	2,993 (2,211;4,371)	2,462 (1,872;3,391)*	2,496 (1,982;3,241)	2,750 (1,954;3,524)	2,530 (1,982;3,100)	2,835 (1,982;3,696)	2,456 (1,926;3,665)	2,530 (1,759;3,250)

Примечание: Данные представлены в виде М, медианы (25;75) и межквартильного различия (25-й и 75-й процентиля); n – число пациентов; звездочками обозначена достоверность отличий сравниваемых значений (* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$).

Таблица 3. Содержание триглицеридов в плазме крови практически здоровых мужчин и пациентов с ИБС

Систематическое название триглицеридов	Содержание триглицеридов в плазме крови мМ/л							
	условно здоровые (n=60)	больные ИБС (n=83)	Больные ИБС (n=62)		Больные ИБС (n=41)		Больные ИБС (n=21)	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения в дозе 40 мг	до лечения	после лечения в дозе 80 мг
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ППП	0,139 (0,068;0,321)	0,119 (0,076;0,323)	0,107 (0,071;0,336)	0,126 (0,057;0,264)	0,140 (0,077;0,439)	0,142 (0,072;0,312)	0,102 (0,035;0,300)	0,080 (0,027;0,182)
ППО	1,602 (1,263;2,715)	1,296 (0,835;2,388)*	1,260 (0,798;2,388)	1,160 (0,660;1,752)	1,332 (1,869;2,682)	1,332 (0,894;1,890)	1,028 (0,692;1,734)	0,831 (0,471;1,509)
ООП	3,501 (2,544;5,548)	2,462 (1,931;3,445)***	3,328 (2,257;4,887)	2,874 (1,897;4,108)*	3,526 (2,455;5,323)	3,398 (2,321;4,288)	2,961 (2,068;3,752)	1,990 (1,615;3,052)
ООО	4,183 (3,589;6,181)	3,351 (2,467;4,933)**	2,473 (1,807;3,399)	2,264 (1,575;3,151)	2,496 (2,005;3,727)	2,507 (1,982;3,151)	2,451 (1,638;3,340)	1,807 (1,254;3,778)

ли количество ПИ триглицеридов в составе ЛП. В процессе секреции гепатоцитами: 90% ЛПОНП составляют олеиновые+пальмитиновые ЛПОНП; 10% - линолевые и линоленовые ЛПОНП [9]. В крови при действии печеночной глицеролгидролазы только линолевые и линоленовые ЛПОНП физиологично превращаются в одноименные ЛПНП. И только в них из ЛПВП, при действии белка переносящего полиеновые эфиры холестерина, переходят ПНЖК в форме поли-ЭХС. Они инициируют липолиз линолевых и линоленовых ТГ и формирование апоВ-100 лиганда в образованных в крови ЛПНП. Лигандные линолевые и линоленовые ЛПНП поглощают все клетки *in vivo* путем апоВ-100 эндоцитоза. Определение ПИ триглицеридов в составе ЛП, мы полагаем, еще получит признание в диагностике.

Каждый из ТГ имеет свою, стерическую (скелетную) форму и физико-химические параметры, включая температуру плавления. Последняя определяет все кинетические параметры гидролиза ТГ при действии внеклеточных липаз; чем ниже параметры гидролиза ПИ в ТГ при действии постгепариновой ЛПЛ, тем более длительно циркулируют в крови пальмитиновые ТГ в афизиологичных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, модулируя ГЛП. Гипертриглицеридемия - нарушения переноса (накопление) в крови НЖК+МЖК, в составе безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, но не в линолевых и линоленовых ЛПНП [10].

В табл. 2, приведено статистически значимое различие содержания в ЛПОНП позиционных изомеров олеиновых ТГ как олеил-олеил-олеат глицерол (ООО) и олеил-олеил-пальмитат глицерол (ООП) опытной группы, по сравнению с **табл. 3.**

Контрольной группой практически здоровых людей. При лечении симвастатином (40 мг) менее значимо снижено содержание ПИ как пальмитоил-пальмитоил-олеат (ППО). При лечении симвастатином отмечено статистически значимое снижение содержания пальмитиновых позиционных изоформ ТГ как ППО и ООП, по сравнению с уровнем до лечения.

В группе пациентов с ИБС, табл. 3. отмечено статистически значимое снижение содержание ООО и увеличенное

количество пальмитиновых ПИ в составе ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП), по сравнению с практически здоровыми. У женщин после лечения симвастатином, понизилось содержание пальмитиновых ПИ как ППП и ППО, по сравнению с исходным уровнем. В группе женщин, которые принимали симвастатин (40 мг) значимого снижения олеиновых и пальмитиновых ПИ в ТГ не наблюдали. При 80 мг статина выявлено достоверное снижение содержания пальмитиновых ПИ как ППП и ППО. В группе мужчин достоверно уменьшилось содержание ПИ в ТГ как ООО, ООП по сравнению с контрольной группой. После терапии симвастатином, достоверно понизилось содержание ООП относительно величин до лечения. В группе мужчин терапия симвастатином (40 мг) статистически значимых различий не вызвала; через два месяца лечения (80 мг), статистически значимых различий в содержании ПИ в ТГ не выявлено.

Обсуждение результатов

ГЛП после еды, включая содержание НЖК, МЖК, ненасыщенные ЖК (ННЖК) и ПНЖК, позиционные изомеры ТГ в ЛПОНП сыворотки крови определяет, главным образом состав принятой пищи, количество экзогенных ЖК полученных в биологической реакция экзотрофии, внешнего питания. В первую очередь это определено тем: а) какие экзогенные ЖК гепатоциты этерифицируют в состав ТГ, а апоВ-100 структурируют их в олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП. Преобладают ли в крови: а) физиологичные олеиновые ТГ и одноименные ЛПОНП или же б) доминируют тоже физиологичные, но с иными параметрами кинетики реакций пальмитиновые ТГ и одноименные ЛПОНП.

Биологическая роль поздних в филогенезе, олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП состоит в обеспечении субстратами для наработки энергии всех клеток, которые реализуют биологическую функцию локомоции, движение за счет сокращения печеночных, скелетных миоцитов. ЛПОНП, используя

apoE/B-100 рецепторный эндоцитоз, формируют векторный перенос МЖК+НЖК к инсулинзависимым, клеткам, в первую очередь, к инсулинзависимым подкожным адипоцитам. Скелетные миоциты используют МЖК+НЖК в качестве субстрата для окисления в митохондриях и выработки макроэргического аденозинтрифосфата, АТФ.

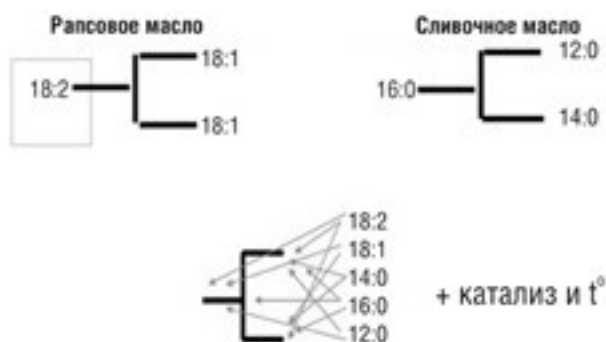
В энтероцитах тонкого кишечника трехатомный спирт глицерин этерифицирует три ЖК, образуя позиционные изоформы ТГ. После оптимизации экзогенных ЖК в гепатоцитах, apoB-100 структурирует ТГ в состав олеиновых, пальмитиновых, линолевых и линоленовых ЛПОНП. Физиологично олеиновые +пальмитиновые ЛПОНП после еды, составляют $\approx 90\%$ общего количества ЖК в составе ЛП; какая ЖК этерифицирована в sn-2 ТГ – олеиновая МЖК или пальмитиновая НЖК определяет все физико-химические свойства ПИ триглицеридов, рис. 2.

Если мы ПИ пальмитиновых и олеиновых ТГ расставим в порядке возрастания скорости гидролиза при действии постгепариновой ЛПЛ, получится «спектр» ПИ пальмитиновых и олеиновых ТГ:

ППП - ППО – ОПП – ПОП - ОПО – ООП – ПОО - ООО.
66,4 - - 35,2 22,0 18,2 - 5,5°C

Под изомерами ТГ приведена температура плавления, основной физико-химический параметр. В последовательность включены только количественно большие пальмитиновые и олеиновые позиционные изоформы ТГ. В нее не вошли малые по количеству линолевые и линоленовые ТГ; в составе ПИ линоленовых ТГ в sn-1, sn-3 может быть этерифицирована и арахидоновая ω -6 C20:4 ПНЖК [11]. При оценке диагностического значения ПИ в триглицеридах, мы используем такой прием, как «сдвиг» влево и вправо.

Рис. 2. Этерификация ЖК в ТГ рапсового масла, сливочного, животного, молочного жира (вверху) и обобщенная этерификация пяти ЖК со спиртом глицерином (внизу) с образованием позиционных изоформ ТГ [12]



Функционально нежелательный сдвиг влево, в сторону пальмитиновых ПИ, происходит при: а) поедании животной пищи, говядины и продуктов из жирного коровьего молока, в которых высоко содержание пальмитиновой НЖК и одноименных ТГ. Потребление может превышать физиологичный уровень (15 – 20% количества ЖК в пище), составляя 40% - 60% всех ЖК. При формировании синдрома резистентности и инсулину (ИР), основное количество углеводов пищи гепатоциты превращают в пальмитиновую НЖК, этерифицируя их в пальмитиновые ТГ, из которых гепатоциты формируют одноименные ЛПОНП.

Физиологичное же превращение пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК по пути C16:0 НЖК \rightarrow C18:0 стеариновая НЖК \rightarrow ω -9 C18:1 олеиновая МЖК при синдроме ИР, при бло-

каде действия инсулина, не происходит. При синдроме ИР в крови преобладают пальмитиновые ЛПОНП, высоко значение ХС-ЛПНП и низкие цифры ХС-ЛПВП. В сыворотке крови высоко содержание apoE и apoC-III [13]. При сдвиге влево *in vivo* формируется малоэффективный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК; для него характерен постоянный дефицит *in vivo* АТФ; функционально сдвиг ПИ в ТГ влево является явно нежелательным.

Сдвиг вправо, в сторону олеиновых ТГ, патогенетически и профилактически является желательным. Происходит это при: а) средиземноморской диете, малом содержании в пище говядины и продуктов из жирного молока, отсутствии в пище сливочного животного жира, поедании рыбы, морепродуктов и оливкового масла, оптимальном потреблении углеводов; б) физиологичном действии инсулина и в) высоком уровне физической активности, реализации биологической функции локомоции. При этом физиологичное и повышенное содержание ПИ олеиновых ТГ сопровождаются низкими значениями ХС-ЛПНП, высокими цифрами ХС-ЛПВП, физиологичное содержание в плазме apoE и apoC-III [14].

Температура плавления ПИ как трипальмитата (ППП) - 49°C, а ООО – минус 15°C; различие физико-химических свойств превышает 60°C. Точка плавления ТГ является физико-химическим свойством субстрата; она определяет скорость гидролиза индивидуальных ТГ при действии панкреатической липазы, постгепариновой ЛПЛ, печеночной глицеролгидролазы и гормонзависимой липазы. Происходит это в: а) в филогенетически ранних, не чувствительных к инсулину висцеральных жировых клетках (ВЖК) сальника и б) в более поздних в филогенезе, зависимых от инсулина, подкожных адипоцитах (ИПА).

На поздних ступенях филогенеза, формирование гуморального медиатора инсулина произошло с целью регуляции метаболизма МЖК+НЖК и снабжения скелетных миоцитов макроэргическим АТФ. Согласно выполненным нами ранее *in vitro* физико-химическим экспериментам, окисление озоном C18:1 олеиновой МЖК проходит с константой скорости реакции на несколько порядков выше, чем при окислении C16:0 пальмитиновой НЖК [15]. В равной мере различается и производительность митохондрий, выработка макроэргического АТФ в единицу времени и обеспечение энергией биологической функции локомоции. *In vivo* не отработана возможность запастись энергией; поэтому сколько ее требуется для реализации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации, всю ее надо наработать в данный момент, используя запасенные субстраты и высокие кинетические возможности организма.

Мы полагаем, биологическая роль инсулина состоит в том, чтобы всю синтезированную гепатоцитами из экзогенной глюкозы *in situ de novo* пальмитиновую НЖК превратить в ω -9 C18:1 олеиновую МЖК. Инсулин экспрессирует синтез ферментов в сопряженных, биохимических реакциях, которые: а) эндогенную C16:0 пальмитиновую НЖК превращают при действии пальмитойл-КоА-элонгазы в C18:0 стеариновую НЖК [16]; далее б) стеариновую НЖК при действии стеарил-КоА-десатуразы превращают в олеиновую МЖК [17].

Именно ω -9 C 18:1 олеиновую МЖК митохондрии поглощают и окисляют *in vivo* в матриксе митохондрий нарабатывая АТФ с наиболее высокой производительностью, образуя максимальное количество АТФ в ед. времени [18]. Вместе с тем, филогенетически поздний инсулин не может превратить

в олеиновую МЖК экзогенную, пальмитиновую НЖК пищи. Более ранняя в филогенезе пальмитоил-КоА-десатураза превращает С16:0 НЖК только в ω -9 (n-7 по иной номенклатуре) С16:1 пальмитолеиновую МЖК.

Определение методом жидкостной хроматографии всего четырех ПИ в ТГ (ППП, ППО, ООП и ООО глицерол) определено недостаточной аналитической чувствительности хроматографа и масс спектрометра как детектора; система не предназначена для разделения ПИ в ТГ. При использовании флюидной хроматографии, подвижной фазы ацетонитрил+СО₂, в мидшейной ткани можно быстро, количественно определить \approx 40 ПИ лауриновых, миристиновых, пальмитиновых, пальмитолеиновых, олеиновых, стеариновых, линолевых и линоленовых ТГ [19]. Выяснение содержания ПИ триглицеридов дает возможность: а) объективно охарактеризовать нарушения метаболизма всех НЖК, в первую очередь пальмитиновой, олеиновой МЖК, одноименных ТГ и ЛПОНП; б) сформировать индивидуальную постоянную диетотерапию и в) получить объективную информацию о том, соблюдает ли пациент рекомендации врача.

Рассмотрение одновременно ПИ в составе ТГ и содержание индивидуальных ЖК в ЛП, возможность расчета отношения С16:1/С16:0, С18:0/С16:0, С18:1/С16:0 и С18:1/С18:0 позволяет косвенно оценить активность пальмитоил-КоА-десатуразы, пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы [20]. На основании характеристики метаболических превращений в сопряженных биохимических реакциях С16:0 \rightarrow С18:0 \rightarrow ω -9 С18:1, можно разобраться и в патогенезе эруптивных ксантом, в патологии эндогенного синтеза ЖК и этерификации их в стеариновые ТГ [21]. Именно действие инсулина формирует основу «кинетического совершенства» организма; происходит все это на поздних ступенях филогенеза [22].

Рассмотрение позиционных изоформ пальмитиновых и олеиновых ТГ, содержания неэтерифицированного ХС в ЛПОНП, дает возможность: а) понять механизмы действия статинов, оценить пул ХС, который ингибируют статины и его специфичную физико-химическую, биологическую функцию; б) сопоставить действие статинов с фибратами, глицазонами; в) осознать, какие условия обуславливают низкое действие статинов у части пациентов с ГЛП и г) объяснить единение этапов действия всех гиполипидемических препаратов [23].

Кинетические параметры поглощения инсулинзависимыми клетками пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП в процессе позднего в филогенезе апоЕ/В-100 эндоцитоза, выраженность и длительность ГЛП после приема пищи, определены, мы полагаем, четырьмя факторами.

1. Синтез гепатоцитами преимущественно олеиновых и меньше пальмитиновых ТГ, формирование гепатоцитами олеиновых ЛПОНП и секреция их в кровотоки.

2. Гидрофобный субстрат липолиза (ТГ) в составе ЛПОНП и постгепариновая ЛПЛ в гидрофильной среде кровотока располагаются по разные стороны полярного монослоя ФХ:ХС, на поверхности которого при действии еще и кофактора – апоС-II происходит гидролиз ТГ. Чем меньше ХС содержит монослой ФХ:ХС, тем выше его проницаемость, больше биодоступность гидрофобных ТГ для действия гидрофильного фермента на границе гидрофильная/гидрофобная фаза. При действии статинов, при понижении в монослое содержания спирта ХС, при увеличении проницаемости монослоя, большее число олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП формируют апоЕ/В-100 лиганд,

а клетки поглощают их путем активного апоЕ/В-100 эндоцитоза. Образующие при липолизе полярные НЭЖК [24]; диглицериды и компоненты монослоя – ФХ:ХС, покидают олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП. Будучи полярными, они спонтанно переходят в состав ЛПВП, состоящих из полярных молекул, повышая таким образом величину ХС-ЛПВП. В ЛПВП не бывает неполярных ТГ, но после еды, транзиторно может присутствовать много полярных диглицеридов и образующих в ЛПВП моноглицеридов. Их то мы иногда и принимаем за ТГ в ЛПВП.

3. Чем большее экзогенной пальмитиновый ЖК, ТГ и одноименных ЛПОНП гепатоциты секретируют в кровь, чем выше содержание пальмитиновых ЛПОНП, тем более выражена и длительна постпрандиальная ГЛП. Для действия постгепариновой ЛПЛ пальмитиновые ТГ являются далеко не оптимальным субстратом, особенно такие ПИ как ППО и ППП. Из олеиновых ПИ триглицеридов наиболее медленно происходит гидролиз ПОП. Константа скорости гидролиза олеиновых ПИ как ООО и ООП во много раз выше, чем пальмитиновых ТГ – ППП и ППО.

4. После гидролиза в ЛПОНП части ТГ, уменьшения ТГ связанных с апо, апоВ-100 инициирует активную конформацию (пространственную, стерическую форму) апоВ-100 и формирует апоЕ/В-100 лиганд. Связывая его своими рецепторами, инсулинзависимые клетки поглощают лигандные, олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. Сколь быстро в крови олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП формируют лиганд, столь быстро их поглощают ВЖК и ИПА, понижая в плазме крови содержание ТГ, общего ХС, ХС-ЛПНП, повышая ХС-ЛПВП и НЭЖК в ассоциации с альбумином.

Гиполипидемическое действие статинов реализовано в два этапа. На первом этапе они ингибируют синтез позднего в филогенезе, локального пула ХС, который образует полярный монослой ФХ:ХС в составе ЛПОНП. Монослой ФХ:ХС фактически разобщает гидрофобные ТГ в ЛПОНП и липазу в гидрофильной среде кровотока. На втором этапе, изменение физико-химических параметров и увеличение проницаемости монослоя формирует условия для активированного гидролиза ТГ в составе ЛПОНП и быстрого формирования ими апоЕ/В-100 лиганда.

Активируя поглощение клетками олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП, статины понижают содержание в крови спирта глицерина (ТГ), ХС, ХС-ЛПНП и повышают ХС-ЛПВП. После ЛПОНП, статины нормализуют поглощение клетками и линолевых и линоленовых ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза со всеми переносимыми ими ПНЖК в форме поли-ЭХС. В каждой из клеток после поглощения ЛПНП, ПНЖК начинают проявлять свойственное им плейотропное действие. Сами статины плейотропным действием, естественно, не обладают; они активируют поглощение клетками ПНЖК, только ПНЖК и способны оказывать плейотропное действие: это ω -3 С20:5 эйкозапентаеновая, ω -3 С22:6 докозагексаеновая ПНЖК рыбьего жира, морепродуктов и ω -6 С20:4 арахидоновая ПНЖК, которую содержат яйца птиц и свиное подкожное сало.

Применение симвастатина в дозе 20 мг понижает ХС-ЛПНП \approx на 50%; 40 мг препарата понижает ХС-ЛПНП еще на 6 %, следующие 20 мг – на 5 %; содержание ТГ в крови нормализуется уже при дозе 20 мг; увеличение дозы с 40 до 80 мг приводит к малому понижению ХС-ЛПНП, как и повышению ХС-ЛПВП. Ингибировать синтез спирта ХС, понизить содержание его в монослое ФХ:ХС больше физиологичного, до отсутствия ХС в полярном монослое ЛПОНП невозможно. Чем выше доза, тем

действие статинов становится менее эффективным и понижение ХС-ЛПНП имеет в основе токсичное действие препарата на иные пулы многофункционального спирта ХС, на пул ХС в составе плазматической мембраны миоцитов [25].

Основной же причиной неэффективного действия статинов у пациентов с ГЛП и ИБС является избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и секреция гепатоцитами преимущественно пальмитиновых ЛПОНП. Параметры гидролиза пальмитиновых ТГ при действии постгепариновой ЛПЛ зависят от соотношения ПИ в ТГ. Липолиз ТГ как олеил-пальмитоил-олеат (ОПО) происходит с высокой скоростью [26]; позиционные изоформы ТГ как пальмитоил-пальмитоил-олеат (ППО) постгепариновая липаза гидролизует более медленно. Позиционную же форму пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП) постгепариновая ЛПЛ гидролизует крайне медленно [27]. В ПИ линолевых и линоленовых ТГ, ННЖК всегда этерифицированы в sn-2; одновременно пальмитиновая НЖК и олеиновая МЖК этерифицированы в sn-1 и sn-3.

Действие статинов не затрагивает превращения в крови филогенетически более ранних ЛПНП; действие препаратов реализовано только в активации липолиза в поздних в филогенезе ЛПОНП. И если мы постоянно увязываем действие статинов с ЛПНП, с ХС-ЛПНП, это не более, чем недопонимание. Определяя ХС-ЛПНП, мы, на самом деле, измеряем содержание ХС не в ЛПНП, а в составе пальмитиновых ЛПОНП, которые не сформировали лиганд и при длительной циркуляции в крови и медленном гидролизе ТГ, плотность пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП стала близка к ЛПНП [28].

При афизиологично долгом пребывании в крови пальмитиновых безлигандных ЛПОНП, в их состав (вместо физиологичных линолевых линоленовых ЛПОНП) из ЛПВП переходят ПНЖК в форме поли-ЭХС; они увеличивают гидратированную плотность ЛПНП и активируют гидролиз линолевых и линоленовых ТГ при действии печеночной глицеролгидролазы и ее кофактора апоС-III. Среди секретируемых гепатоцитами ЛПОНП, пальмитиновые - самые малые; это малые, безлигандные и наиболее атерогенные ЛП [29]. На превращения филогенетически более ранних, физиологичных линолевых и линоленовых ЛПНП, статины вообще действия не оказывают. По сути, применение статинов направлено на компенсацию *in vivo* тех нарушений, которые вызваны афизиологичной реализацией биологической функции трофологии, биологической реакцией экзотрофии, нарушением питания. Нормализуйте питание и применение статинов вообще станет излишним.

Клинические наблюдения показали, что увеличение в составе ЛП пальмитиновой НЖК и ω -9 С20:3 дигомо-γ-линоленовой ПНЖК значимо коррелирует с повышением содержания С-реактивного белка, при определении его высокочувствительным методом [30]. Можно полагать, что афизиологичное повышение пальмитиновой НЖК с пищей, становится причиной нарушения биологических функций адаптации, биологической функции эндоекологии и формирования биологической реакции воспаления. Вызвано это накоплением в межклеточной среде эндогенных флогогенов (инициаторов воспаления), безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, которые постоянно приходится утилизировать *in situ* путем активации биологической реакции воспаления в интимае артерий эластического типа.

Одновременно фибраты (синтетические ЖК с ароматическими кольцами) и глитазоны (агонисты рецепторов акти-

вазии пролиферации пероксисом (РАПП) на мембране ядра клеток) оказывают регуляторное действие на метаболизм ЖК в клетках [31]. Фибраты более гидрофобны, чем пальмитиновая НЖК и олеиновая МЖК; при применении высоких доз и этерификации их с глицерином, происходит формирование более гидрофобных фибратсодержащих ТГ. В пальмитиновых ЛПОНП они ускоряют образование активной конформации апоВ-100 и формирование апоЕ/В-100 лиганда. Далее фибраты активируют поглощение инсулинзависимыми клетками лигандных ЛПОНП путем активного апоЕ/В-100 эндоцитоза [32]. Глитазоны, как агонисты РАПП на мембране ядра, экспрессируют синтез клетками семейства оксидаз ЖК (β -оксидаза, α -оксидаза и ω -оксидаза); биологически они предназначены для реакций оптимизации экзогенных ЖК. Глитазоны проявляя активность в органеллах гепатоцитов при действии оксидаз, окисляют в пероксисомах экзогенные, афизиологичные ЖК, частично и синтетические фибраты.

Афизиологичными ЖК являются: 1. ЖК с нечетным числом атомов углерода в цепи; 2. транс-формы МЖК; 3. ЖК с разветвленной цепью; 4. ЖК с ароматическими кольцами в цепи и тиюЖК; 5. дикарбоновые ЖК; 6. ННЖК при наличие в цепи афизиологичных двойных связей; как пример, ω -7 или ω -11 и конъюгированные природные ННЖК.

Одновременно с оптимизацией в пероксисомах афизиологичных ЖК, экспрессия семейства оксидаз активирует окисление избытка и экзогенной пальмитиновой НЖК. В дополнение к этому, фибраты и глитазоны экспрессируют активность пальмитоил-КоА-элонгазы, стеарил-КоА-десатуразы и усиливают синтез из глюкозы (как субстрата) ω -9 С18:1 олеиновой МЖК. Митохондрии окисляют ее в реакции β -окисления с наиболее высокой константой скорости реакции. Ни одним из подобных регуляторных действий статины не обладают. Это послужило основой формирования комбинированной терапии гиполлипидемическими препаратами, включая и эзитимиб - ингибитор активности панкреатической липазы в тонком кишечнике [33].

Индивидуально подобранная терапия, включая и количественное определение в крови содержания ПИ в ТГ, когда оно станет доступным для клинической биохимии, составит основу вторичной профилактики атеросклероза, ИБС и инфаркта миокарда, эффективной диетотерапии. При этом с наибольшим вниманием рассматривать динамику концентрации ТГ; реально оценивать концентрацию ХС только в условиях физиологичного содержания ТГ.

Что же является патогенетической основой первичной профилактики атеросклероза, атероматоза интимы артерий эластического и смешанного типа, ИБС и острого коронарного синдрома? Мы придерживаемся филогенетически обоснованного мнения, что атеросклероз является синдромом внутриклеточного дефицита ω -3 и ω -6 ПНЖК. Это формирует полисимптомную клиническую картину синдрома атеросклероза; атеросклероз же всегда сопровождается атероматоз интимы артерий эластического типа.

Атероматозные массы интимы – это частично катаболизированные ПНЖК в форме поли-ЭХС. Оседлые (резидентные) макрофаги интимы артерий эластического типа и мигрировавшие в очаг воспаления моноциты→макрофаги гематогенного происхождения, формируют атероматозные массы из безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП, которые не сформировали апоЕ/В-100 лиганд и из линолевых и линоленовых ЛПНП, которые не сформировали иной, апоВ-100 лиганд. Все они стали

в кровотоке эндогенными флогогенами, утилизировать которые *in situ* можно только при реализации биологической реакции воспаления. Интима же артерий эластического типа это сформированный на поздних ступенях филогенеза пул сбора и утилизации всевозможного биологического «мусора» больших размеров, в первую очередь, безлигандных пальмитиновых ЛПОНП → ПНП из локального внутрисосудистого пула межклеточной среды [34].

Основу первичной профилактики атеросклероза в популяции вида *Homo sapiens* является понижение до физиологического содержания в пище: а) пальмитиновой НЖК; б) трансформ МЖК [35] и в) продуктов с высокой долей молочного (сливочного) жира [36]. Афизиологично высокое содержание в пище пальмитиновой ЖК, ТГ и секреция гепатоцитами пальмитиновой ЛПОНП в большей мере, чем олеиновых ЛПОНП, является основной причиной блокады «биодоступности» для клеток линолевых и линоленовых ЛПОНП → ЛПНП. Именно они переносят к клеткам основное количество ННЖК в форме ТГ и все ω -6 и ω -3 ПНЖК в форме поли-ЭХС; блокада биодоступности ПНЖК для клеток и является основой развития в клетках дефицита ПНЖК.

Спонсорской поддержки исследование не имело.
В статье отсутствуют конфликты интересов.

Список литературы

1. Котловский М.Ю., Покровский А.А., Котловская О.С., Оседко А.В., Титова Н.М., Титов В.Н., и другие. Влияние полиморфизмов транспортера OATP1B1 на фармакокинетику и терапевтический эффект статинов. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; 5(89): 15 – 21. // Kotlovskiy M.Yu., Pokrovskiy A.A., Kotlovskaya O.S., Osedko A.V., Titova N.M., Titov V.N., i drugie. Vliyaniye polimorfizmov transportera OATP1B1 na farmakokinetiku i terapevticheskiy effekt statinov. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2014; 5(89): 15 – 21.
2. Titov V.N. Statins-induced inhibition of cholesterol synthesis in liver and very low density lipoproteins. *Statins, fatty acids and insulin resistance. Pathogenesis*. 2013; 11(1): 18 – 26.
3. Титов В.Н. Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада». 2008. 344 с. // Titov V.N. *Pervichnyy i vtorichnyy ateroskleroz, ateromatoz i aterotromboz*. М. – Tver: ООО «Izdatelstvo «Triada». 2008. 344 s.
4. Sando K.R., Knight M. Nonstatin therapies for management of dyslipidemia: a review. *Clin. Ther.* 2015; 37(10): 2153 – 2179.
5. Титов В.Н., Котловский М.Ю., Курдомяк Е.В., Якименко А.В., Якимович И.Ю., Аксютин Н.В. и другие. Единый алгоритм действия гиполлипидемических препаратов основы первичной профилактики атеросклероза, атероматоза и коронарного синдрома. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13(6): 81 – 92. // Titov V.N., Kotlovskiy M.Yu., Kurdoiyak Ye.V., Yakimenko A.V., Yakimovich I.Yu., Aksyutina N.V. i drugie. Yedinyy algoritm deystviya gipolipidemicheskikh preparatov osnovy pervichnoy profilaktiki ateroskleroza, ateromatoza i koronarного sindroma. *Byulleten sibirskoy meditsiny*. 2014; 13(6): 81 – 92.
6. Hasan H. A thesis submitted in partial fulfillment of the requirement for the degree of doctor philosophy at the university of York. 2010. 246 p.
7. Huey-Jen H.S., Chen M.F., Chen D.R., Su T.C. Validation of the estimation of low-density lipoprotein cholesterol by the modified friedewald equation in ethnic chinese adults living in taiwan. *Intern. Med.* 2015; 54(18): 2291 – 2297.
8. Ариповский А.В., Колесник П.О., Веждел М.И., Титов В.Н. Метод подготовки проб для газохроматографического определения жирных кислот без предварительной экстракции липидов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 1: 3 – 6. // Aripovskiy A.V., Kolesnik P.O., Vezhdel M.I., Titov V.N. *Metod podgotovki prob dlya gazokhromatograficheskogo opredeleniya zhirnykh kislot bez predvaritelnoy ekstraktsii lipidov. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 1: 3 – 6.
9. Титов В.Н. Олеиновая жирная кислота. Олеиновые, линолевые и линоленовые липопротеины низкой плотности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006; 6: 3 – 13. // Titov V.N. *Oleinovaya zhirnaya kislota. Oleinovyе, linolevyе i linolenovyе lipoproteiny nizkoу plotnosti. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2006; 6: 3 – 13.
10. Титов В.Н. Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин. М. ИИФРА. 2016. 197 с. // Titov V.N. *Rozhkova T.A., Amelyushkina V.A. Zhirnye kisloty, triglitseridy, gipertriglitseridemiya, giperqlikemiya i insulin. M. INFRA*. 2016. 197 s.
11. Коткина Т.И., Титов В.Н. Позиционные изомеры триглицеридов в маслах, жирах и apoB-100 липопротеинах, пальмитиновый и олеиновый варианты метаболизма жирных кислот – субстратов для наработки энергии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 1: 22 – 43. // Kotkina T.I., Titov V.N. *Pozitsionnye izomery triglitseridov v maslakh, zhirakh i apoV-100 lipoproteinakh, palmitinovyiy i oleinovyiy varyanty metabolizma zhirnykh kislot – substratov dlya narabotki energii. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 1: 22 – 43.
12. Agren J.J., Ravandi A., Kuksis A., Steiner G. Structural and compositional changes in very low density lipoprotein triacylglycerols during basal lipolysis. *Eur. J. Biochem.* 2002; 269(24): 6223 – 6232.
13. Kurotani K., Sato M., Ejima Y., Nanri A., Yi S., Pham N.M. et al. High levels of stearic acid, palmitoleic acid, and dihomo- γ -linolenic acid and low levels of linoleic acid in serum cholesterol ester are associated with high insulin resistance. *Nutr. Res.* 2012; 32(9): 669 – 675.
14. Norata G.D., Tsimikas S., Pirillo A., Catapano A.L. Apolipoprotein C-III: from pathophysiology to pharmacology. *Trends. Pharmacol. Sci.* 2015; 36(10): 675 – 687.
15. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишенин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 138(11): 517 – 519. // Lisitsyn D.M., Razumovskiy S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. *Kineticheskie parametry okisleniya ozonom individualnykh zhirnykh kislot. Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*. 2004; 138(11): 517 – 519.

16. Kudo N., Toyama T., Mitsumoto A., Kawashima Y. Regulation by carbohydrate and clofibrilic acid of palmitoyl-CoA chain elongation in the liver of rats. *Lipids*. 2003; 38(5): 531 - 537.
17. Dobrzyn P., Jazurek M., Dobrzyn A. Stearoyl-CoA desaturase and insulin signaling--what is the molecular switch? *Biochim. Biophys. Acta*. 2010; 1797(6-7): 1189 - 1194.
18. Moazed A.A., Hossienzadeh Z., Chinpardaz R. The effects of coadministration palmitic acid and oleic acid (omega 9) on spatial learning and motor activity in adult male rat. *Pak. J. Biol. Sci.* 2007; 10(20): 3650 - 3655.
19. Паренаго О.О., Покровский О.И. Сверхкритическая флюидная хроматография в фармации. Фармацевтические технологии и упаковка. 2010; 5: 42 - 46. // Parenago O.O., Pokrovskiy O.I. Sverkhkriticheskaya flyuidnaya khromatografiya v farmatsii. *Farmatsevticheskie tekhnologii i upakovka*. 2010; 5: 42 - 46.
20. Wang H., Klein M.G., Zou H., Lane W., Snell G., Levin I. et al. Crystal structure of human stearoyl-coenzyme A desaturase in complex with substrate. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2015; 22(7): 581 - 585.
21. Berry S.E. Triacylglycerol structure and interesterification of palmitic and stearic acid-rich fats: an overview and implications for cardiovascular disease. *Nutr. Res. Rev.* 2009; 22(1): 3 - 17.
22. Шноль С.Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. М. Наука. 1979. // Shnol S.E. *Fiziko-khimicheskie faktory biologicheskoy evolyutsii*. M. Nauka. 1979.
23. Gudzone K.F., Monroe A.K., Sharma R., Ranasinghe P.D., Chelladurai Y., Robinson K.A. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2014; 160(7): 468 - 476.
24. Koutsari C., Mundi M.S., Ali A.H., Patterson B.W., Jensen M.D. Systemic free fatty acid disposal into very low-density lipoprotein triglycerides. *Diabetes*. 2013; 62(7): 2386 - 2395.
25. Faingold K.R., Grunfeld C. Approach to the patient with dyslipidemia. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015.
26. Gotoh N., Matsumoto Y., Nagai T., Mizobe H., Yoshinaga K., Kojima K. et al. Actual ratio of triacylglycerol positional isomers in milk and cheese. *J. Oleo. Sci.* 2012; 61(4): 173 - 180.
27. Ascaso J.F., Carmena R. Importance of dyslipidaemia in cardiovascular disease: a point of view. *Clin. Investig. Arterioscler.* 2015; 27(6): 301 - 308.
28. Herrera L.C., Potvin M.A., Melanson J.E. Quantitative analysis of positional isomers of triacylglycerols via electrospray ionization tandem mass spectrometry of sodiated adducts. *Rapid. Commun. Mass. Spectrom.* 2010; 24(18): 2745 - 2752.
29. Pulinilkunnit T., Kienesberger P.C., Nagendran J., Sharma N., Young M.E., Dyck J.R. Cardiac-specific adipose triglyceride lipase overexpression protects from cardiac steatosis and dilated cardiomyopathy following diet-induced obesity. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2014; 38(2): 205 - 215.
30. Poudel-Tandukar K., Sato M., Ejima Y., Nanri A., Matsushita Y., Imaizumi K., Mizoue T. Relationship of serum fatty acid composition and desaturase activity to C-reactive protein in Japanese men and women. *Atherosclerosis*. 2012; 220(2): 520 - 524.
31. Титов В.Н., Ширяева Ю.К., Каба С.И. Субклеточные органеллы пероксисомы, реализация биологических функций трофологии, гомеостаза, эндоэкологии и функциональные связи с митохондриями (лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2012; 6: 32 - 42. // Titov V.N., Shiryayeva Yu.K., Kaba S.I. *Subklyetochnyye organelly peroksisomy, realizatsiya biologicheskikh funktsiy trofologii, gomeostaza, endoekologii i funktsionalnye svyazi s mitokhondriyami (leksiya)*. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 6: 32 - 42.
32. Salakhutdinov N.F., Laev S.S. Triglyceride-lowering agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2014; 22(14): 3551 - 3564. (In Russian)
33. Morrone D., Weintraub W.S., Toth P.P., Hanson M.E., Lowe R.S., Lin J. et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012; 223(2): 251 - 261.
34. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Ариповский А.В. Последовательное становление в филогенезе функции липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности. Единый алгоритм действия гиполипидемических препаратов. *Терапевтический архив*. 2015; 9: 123 - 131. // Titov V.N., Rozhkova T.A., Aripovskiy A.V. *Posledovatelnoe stanovlenie v filogeneze funktsii lipoproteinov vysokoy, nizkoy i ochen nizkoy plotnosti. Yedinyy algoritm deystviya gipolipidemicheskikh preparatov*. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 9: 123 - 131.
35. Mozaffarian D., Aro A., Willett W.C. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009; 63: S5 - S21.
36. Tenenbaum A., Klempfner R., Fisman E.Z. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc. Diabetol.* 2014; 13: 159 - 168.

ЭКГ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Блинова Е.В., Сахнова Т.А.

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ECG IN ATRIAL FIBRILLATION: MODERN POSSIBILITIES AND PERSPECTIVES

Blinova E.V., Sakhnova T.A.

Russian Cardiology Research and Production Complex,
Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

В обзоре обсуждаются диагностические возможности электрокардиографии (ЭКГ) при фибрилляции предсердий (ФП): ЭКГ предикторы развития ФП в общей популяции, в группах высокого риска; возможности применения ЭКГ для прогнозирования успешности кардиоверсии и катетерной абляции у больных ФП. Рассматриваются подходы к анализу волн f на ЭКГ, зарегистрированных во время ФП

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, электрокардиограмма, стратификация риска, зубец P, катетерная абляция.

SUMMARY

The review discusses the diagnostic possibilities of electrocardiography (ECG) in atrial fibrillation (AF): ECG predictors of AF in the general population, in high-risk groups; possibilities of the ECG application for predicting the success of cardioversion and catheter ablation in patients with AF. The approaches to the analysis of f waves in the ECG recorded during AF are considered.

Key words: atrial fibrillation, electrocardiogram, risk stratification, P wave, catheter ablation

Сведения об авторах

**Блинова
Елена Валентиновна**

к. м. н., научный сотрудник Отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, E-mail: blinova2009.73@mail.ru, тел. (499) 414 64 07

**Ответственный за связь
с редакцией:
Сахнова
Тамара Анатольевна**

к. м. н., старший научный сотрудник Отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, E-mail: tamara-sakhnova@mail.ru, тел. (499) 414 64 07

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца у взрослых. Ее частота в общей популяции составляет 1-2%. В США ФП страдают 5,2 млн. человек, в Европе – более 6 млн. Кроме того, в ряде случаев ФП может оставаться не диагностированной, так как примерно у трети пациентов она является бессимптомной и больные не знают о ее существовании (Collilla S, et al., 2013) [1].

ФП связана с двукратным увеличением риска сердечно-сосудистой смертности и внезапной сердечной смерти, повышает в 5 раз риск инсульта и в 3 раза - риск сердечной недостаточности. Пациенты с ФП госпитализируются в два раза чаще, чем пациенты без ФП. В США с ФП связано примерно 8700\$ дополнительных расходов на здравоохранение на одного пациента в год, что составляет от 16 до 26 миллиардов долларов США ежегодно (Mozaffarian D, et al., 2015; Kim MH, et al., 2011; Lee WC, et al., 2008) [2, 3, 4].

В связи с этим в настоящее время всё большее значение придают стратегии первичной профилактики ФП, что подраз-

умевает выявление в общей популяции лиц, имеющих высокий риск развития ФП.

Согласно современным рекомендациям, у всех больных в возрасте 65 лет и старше для своевременной диагностики ФП рекомендуется периодический скрининг с помощью пальпации пульса, и при его нерегулярности - регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) для верификации диагноза. У больных с подозрением на ФП в первую очередь регистрируют обычную ЭКГ в 12 отведениях. Наличие выраженных симптомов (учащенного сердцебиения, одышки, болей в груди, пресинкопальных состояний, ухудшающих качество жизни пациента) является показанием к более активному и длительному мониторингу ЭКГ. Могут быть использованы холтеровское мониторирование ЭКГ (от 24 часов до 7 дней), дистанционная передача ЭКГ по различным каналам связи, внешние записывающие устройства, которые активируются больным или автоматически, а также имплантируемые петлевые регистраторы [5].

При этом высказываются мнения, что диагностический

потенциал обычной ЭКГ в рамках усилий по профилактике ФП раскрыт еще не полностью. Хотя патофизиология ФП остается не до конца понятной, очевидно, что в большинстве случаев аритмия развивается на основе электроанатомического ремоделирования предсердий, а также аномальной триггерной активности. ЭКГ в 12 отведениях может быть методом, помогающим выявить электрофизиологические изменения, которые являются промежуточным звеном на пути к развитию ФП.

ЭКГ предикторы ФП в общей популяции

Для идентификации электрокардиографических предикторов возникновения ФП в общей популяции было проведено немало исследований, результаты которых подробно освещены в обзоре German DM, et al., 2016 [6]. В качестве возможных предикторов возникновения ФП рассматриваются такие показатели ЭКГ, как длительность интервала PQ, длительность зубца P, ось зубца P во фронтальной плоскости, а также так называемый «терминальный индекс» - произведение амплитуды и длительности отрицательной фазы зубца P в отведении V1. Увеличение терминального индекса более 0,04 мм*сек традиционно считают признаком увеличения левого предсердия, однако оно может отражать и замедление межпредсердного проведения. При изучении связи между ЭКГ показателями электрической активности левого предсердия, функцией левого предсердия и диффузным фиброзом левого желудочка каждое децильное увеличение интерстициального фиброза левого желудочка было связано с увеличением терминального индекса на 0,76 мВ*мс, увеличением длительности второй фазы зубца P в отведении V1 на 15,3 мс и увеличением усредненной длительности зубца P на 5,4 мс. Длительность второй фазы зубца P в отведении V1 и терминальный индекс были связаны с увеличением объемов левого предсердия, снижением фракции опорожнения левого предсердия и резервуарной функции левого предсердия (Tiffany Win T, et al., 2015) [7].

Электрокардиографические характеристики зубца P представлены на рисунках 1 и 2.

Рис. 1. Интервал PQ и параметры зубца P. Pd – длительность зубца P, Pa – амплитуда зубца P, P1 – начало зубца P, P2 – конец зубца P, QRS – начало комплекса QRS, PQ – интервал PQ

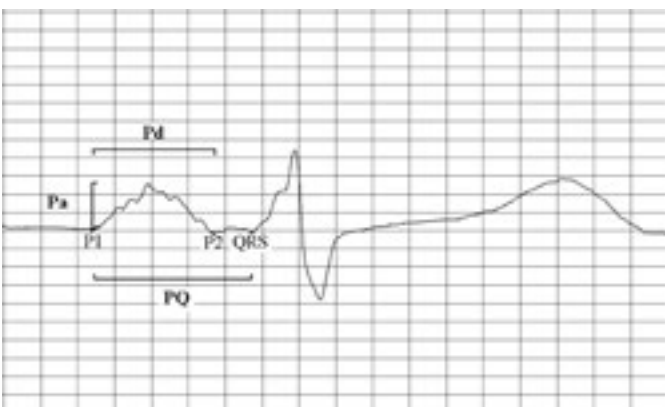
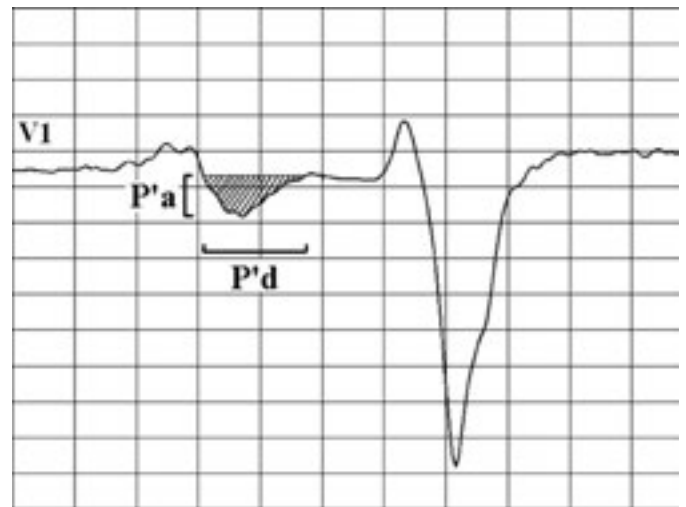
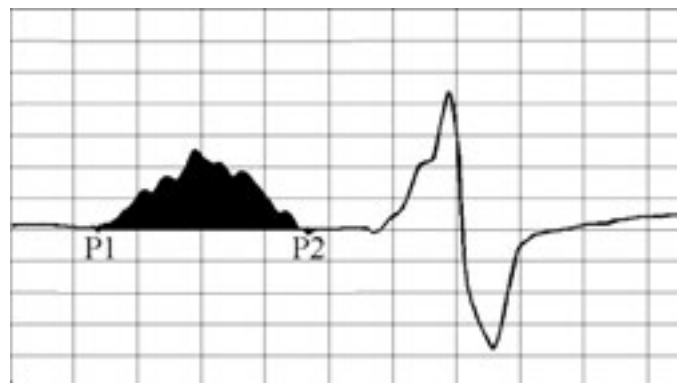


Рис. 2. Терминальный индекс зубца P. V1 – отведение V1, P'a – амплитуда отрицательной фазы зубца P в отведении V1, P'd – длительность отрицательной фазы зубца P в отведении V1. Терминальный индекс вычисляется путем умножения P'a на P'd. Отрицательная фаза зубца P в отведении V1 помечена штриховкой



На рис. 3 иллюстрируется вычисление площади зубца P.

Рис. 3. Площадь зубца P. P1 – начало зубца P, P2 – конец зубца P. Площадь зубца P вычисляется как площадь под кривой за период времени от P1 до P2 (помечено черной заливкой)



Возможность использования электрокардиографических характеристик зубца P в качестве предикторов развития ФП была продемонстрирована в нескольких крупных исследованиях.

У 2722 участников исследования Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) за 10-летний период наблюдения при многофакторном анализе увеличение интервала PQ на 29 мс приводило к увеличению риска развития ФП на 13% (Magnani JW, et al., 2013) [8]. При анализе данных 288181 лиц со средним периодом наблюдения 5,7 лет значения интервала PQ 196 мс и больше для женщин и 204 мс и больше для мужчин были связаны с повышенным риском развития ФП. Интересно отметить, что в этом исследовании укорочение интервала PQ 121 мс и меньше у женщин также было связано с повышенным риском развития ФП (Nielsen JB, et al., 2013) [9].

Среди 1550 участников Framingham Heart Study старше 60 лет при среднем периоде наблюдения 15,8 лет у лиц с максимальной длительностью зубца P (верхние 5% выборки) при многофакторном анализе риск развития ФП увеличивался в 2 раза (Magnani JW, et al., 2011) [10]. При этом в другом ис-

следовании при анализе данных 285933 лиц (средний период наблюдения 6,7 лет) на повышенный риск развития ФП указывали как большая (120-129 мс) и очень большая длительность зубца Р (больше 130 мс), так и средняя (112-119 мс) и очень короткая длительность зубца Р (меньше 89 мс) (Nielsen JB, et al., 2015) [11].

У 42751 пациентов при средней продолжительности наблюдения 5,3 лет высокая дисперсия зубца Р (разница между самым широким и узким зубцами Р), предсердные экстрасистолы, и аномальная ось зубца Р после коррекции по возрасту и полу увеличивали риск возникновения ФП приблизительно в 2 раза. Стандартное отклонение длительности зубцов Р во всех отведениях было одним из самых сильных предикторов ФП (Perez M.B., et al., 2009) [12]. У 4274 лиц при периоде наблюдения 12,1 года аномальная ось зубца Р (выходящая за пределы нормальных значений 0° - 75°) была связана с повышенным риском развития ФП (Rangel MO, et al., 2016) [13].

В когорте 10647 лиц среднего возраста, которые наблюдались в течение 35 - 41 года, терминальный индекс 0,06 мм*сек и более указывал на повышенный риск ФП (Eranti A, 2014) [14]. У 15429 участников исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) такие предикторы ФП как терминальный индекс, длительность зубца Р, площадь зубца Р, и длительность интервала PQ были значительно и независимо друг от друга связаны с риском ФП (Soliman EZ, et al., 2009) [15].

Однако при более тщательном анализе и внесении поправок на клинические показатели возможности параметров ЭКГ в определении риска развития ФП оказались более скромными. При анализе данных исследований Framingham Heart Study (FHS, 3110 участников) и Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC, 8254 участников) длительность зубца Р больше 120 мс была в значительной степени связана с 10-летним риском развития ФП. Связь площади зубца Р с ФП оказалась на грани статистической значимости. Терминальный индекс был тесно связан с ФП в исследовании ARIC, но не в исследовании FHS. А при учете традиционных факторов риска параметры зубца Р имели лишь ограниченный вклад в предсказание риска развития ФП (Magnani JW, et al., 2015) [16]. В когорте 4267 взрослых лиц, которые наблюдались в течение 15 лет на предмет развития ФП, регрессионный анализ подтвердил, что основными общими факторами риска являются преклонный возраст, мужской пол, антигипертензивное лечение и высокий индекс массы тела. После внесения поправки на эти факторы, короткий интервал PR имел лишь незначительную связь с риском развития ФП (Knuiman M., et al., 2014) [17].

Исходя из представлений о том, что электрическое ремоделирование затрагивает как предсердия, так и желудочки сердца, предпринимались попытки использовать для прогнозирования развития ФП ЭКГ показатели, характеризующие де- и реполяризацию желудочков. Особое внимание уделялось интервалу QT. В крупном исследовании, в которое были включены 281277 лиц, при среднем периоде наблюдения 5,7 лет интервал QTc 372 мс и меньше увеличивал риск развития ФП в 1,45 раза. У лиц с нормальным и увеличенным интервалом QTc риск ФП увеличивается с возрастанием интервала QTc, достигая коэффициента риска 1,44 у лиц с интервалом QTc 464 мс и больше. В этом крупном исследовании была обнаружена J-образная связь между длительностью интервала QTc и риском ФП. (Nielsen JB, et al., 2013) [18]. При исследовании удлиненного интервала QT, скорректированного с использованием формулы Framingham, как предиктора воз-

никновения ФП в исследованиях ARIC, CHS и ABC среди 14538 участников исследования ARIC удлиненный интервал QT предсказывал примерно 2-кратное увеличение риска ФП. Полученные результаты были подтверждены в исследованиях CHS и ABC и были сходными при использовании различных методов коррекции интервала QT. Результаты, касающиеся короткого интервала QT, различались в разных когортах (Mandyam MC, et al., 2013) [19].

В качестве возможных ЭКГ предикторов развития ФП рассматривались также признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), в частности, вольтажные критерии: амплитуда зубца R больше 26 мм в отведении V5 или V6; амплитуда зубца R больше 20 мм в любом из отведений I, II, III или aVF; амплитуда зубца R больше 12 мм в отведении aVL. У 5804 лиц в возрасте 70-82 лет (средняя продолжительность наблюдения 3,2 года) интервалы PR и QTc, возраст, ЭКГ признаки ГЛЖ и изменения ST-T были связаны с риском развития ФП после учета многих переменных (Macfarlane PW, et al., 2011) [20]. Была оценена связь между ГЛЖ, выявляемой с помощью МРТ сердца и ЭКГ, и возникновением ФП у 4942 лиц без клинических проявлений сердечнососудистых заболеваний. Средний период наблюдения составил 6,9 лет. Как МРТ, так и ЭКГ признаки ГЛЖ были связаны с развитием ФП, при этом ЭКГ признаки ГЛЖ имели независимое от МРТ прогностическое значение. После учета сердечнососудистых факторов риска значительную связь с развитием ФП имели показатель Соколова-Лайона и произведение показателя Соколова-Лайона и длительности комплекса QRS. Связь была слабее, когда вносились поправка на объем левого предсердия по данным МРТ (Chrispin J, et al., 2014) [21].

Современные шкалы для прогнозирования риска ФП используют мало информации, получаемой из ЭКГ в 12 отведениях. Шкала прогнозирования риска ARIC включала в качестве предикторов длительность зубца Р и ЭКГ признаки ГЛЖ (Корнельский показатель больше 28 мм у мужчин и больше 22 мм у женщин) (Chamberlain AM, et al., 2011) [22]. Шкала оказалась достаточно информативной и, как было показано, коррелировала со структурными изменениями в предсердиях, например, инфильтрации жировой тканью (Tereshchenko LG, et al., 2014) [23].

В то же время, недавно предложенная шкала оценки риска CHARGE-AF, полученная на данных трех больших когорт (исследования ARIC, Cardiovascular Health Study (CHS) и FHS, включавших 18556 мужчин и женщин в возрасте от 46 до 94 лет) и подтвержденная на двух дополнительных когортах (7672 участников исследований Age, Gene and Environment - Reykjavik study (AGES) и Rotterdam Study), определяет риск ФП лишь на основании клинических данных (Alonso A, et al., 2013) [24]. Добавление интервала PQ, длительности зубца Р, площади зубца Р и терминального индекса к этой шкале не привело к существенному улучшению оценки риска ФП (Magnani JW, et al., 2015) [25]. Возможное совершенствование классификационной способности прогностических моделей при добавлении новых показателей ЭКГ требует дополнительных исследований.

ЭКГ предикторы ФП в популяции высокого риска

Ряд работ был посвящен возможному использованию показателей ЭКГ для прогнозирования развития ФП в группах больных с высоким риском ее возникновения.

В популяции 802 больных с хронической сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе при средней продолжительности наблюдения 20 месяцев после внесения поправок на клинические показатели было обнаружено, что аномальная морфология зубца Р независимо от других переменных позволяет предсказывать развитие ФП (Holmqvist F, et al., 2010) [26]. При наблюдении за 526 пациентами старше 18 лет, которые перенесли аортокоронарное шунтирование, протезирование клапана аорты, митрального клапана или комбинацию операций на клапанах сердца и аортокоронарного шунтирования, учет ЭКГ параметров (предсердных экстрасистол, терминального индекса и фронтальной оси зубца Р) наряду с клиническими показателями значительно улучшал площадь под ROC-кривой при прогнозировании развития послеоперационной ФП (Wong JK, et al., 2014) [27].

У 68 больных с впервые выявленной ФП на предыдущих ЭКГ с синусовым ритмом были проанализированы длительность и амплитуда зубцов Р в 12 отведениях. 68 лиц соответствующего возраста и пола служили группой контроля. Амплитуда зубца Р в отведениях II и V1 и дисперсия зубца Р были значимыми независимыми факторами предсказания развития ФП (Yoshizawa T, et al., 2014) [28]. При изучении морфологической изменчивости зубца Р за два часа, предшествующие началу пароксизмальной ФП, было показано, что фрагментация и площадь зубца Р проявляют более высокую изменчивость перед приближением пароксизма ФП. Это позволяло с точностью 86% различать ЭКГ здоровых испытуемых и ЭКГ, снятые менее чем за один час от эпизода ФП (Martinez A, et al., 2014) [29].

Предикторы рецидива ФП после восстановления ритма или абляции

При лечении ФП в долгосрочном плане, согласно современным рекомендациям, может быть выбрана стратегия контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) либо стратегия «контроля ритма», которая подразумевает восстановление и поддержание синусового ритма с использованием комбинации подходов, в том числе, кардиоверсии, антиаритмических препаратов и катетерной радиочастотной абляции (РЧА). Крупные исследования, сравнивающие результаты стратегии контроля ритма со стратегией снижения ЧСС у пациентов с ФП, не показали превосходство какой-либо стратегии. Хотя для многих пациентов является разумной первоначальная стратегия снижения ЧСС, успешное поддержание синусового ритма связано с улучшением симптомов и качества жизни. Наиболее важным доводом для выбора стратегии контроля ритма является наличие тяжелых клинических проявлений, связанных с ФП. Другими факторами могут быть трудности в достижении контроля ЧСС, молодой возраст пациента, первый эпизод ФП, предшествовавшее острое заболевание, а также предпочтения пациента [5, 30].

В последние годы активно разрабатываются немедикаментозные вмешательства, направленные на снижение частоты возникновения ФП или ограничение ее проявлений [31]. Катетерная абляция эффективна в лечении ФП, особенно в отношении устранения симптомов, связанных с аритмией. Однако эта сложная процедура может приводить к тяжелым осложнениям и должна быть хорошо обоснована у конкретного больного с ФП.

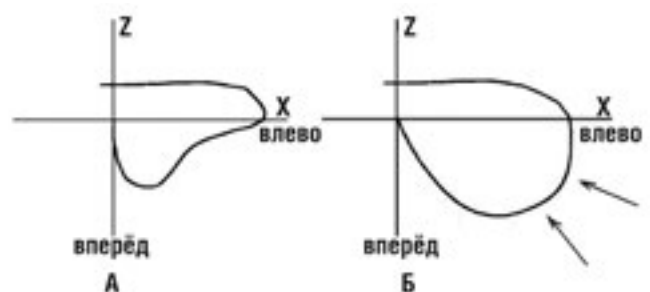
В связи с этим предпринимались попытки поиска ЭКГ показателей, позволяющих прогнозировать успешность восстановления ритма у больных ФП и предсказывать возможные рецидивы ФП после кардиоверсии или катетерной абляции.

У 118 пациентов через 1 день после успешной электрической кардиоверсии анализировали такие показатели зубца Р на сигнал-усредненной ЭКГ, как длительность фильтрованного зубца Р и среднеквадратичная амплитуда последних 20 мс зубца Р (RMS20). При периоде наблюдения 1 год пороговые значения «длительность зубца Р больше или равная 126 мс» и «RMS20 больше или равная 3,1 мкВ» позволяли предсказать рецидивы ФП со специфичностью 77%, чувствительностью 72%, положительной прогностической ценностью 75%, отрицательной прогностической ценностью 75% и точностью 75%. Пошаговый логистический регрессионный анализ показал, что данные пороговые значения являются независимыми предикторами рецидивов ФП (Budeus M, et al., 2005) [32]. В то же время, у 133 пациентов «из реальной жизни», у которых сигнал-усредненные ЭКГ регистрировались сразу же после электрической кардиоверсии, а продолжительность наблюдения составила $8,9 \pm 5,2$ месяцев, рецидивы ФП реже наблюдались при длительности зубца Р меньше 150 мс, но разница не была статистически достоверной. Длительность зубца Р коррелировала с возрастом ($r = 0,32$; $p < 0,001$) и диаметром левого предсердия ($r = 0,19$; $p = 0,02$). В этой группе пациентов, перенесших электрическую кардиоверсию по поводу постоянной формы ФП, ни один из параметров сигнал-усредненной ЭКГ, в том числе общая длительность зубца Р, не был в состоянии предсказать рецидивы ФП (Blanche C, et al., 2014) [33].

У 21 пациента с пароксизмальной ФП ЭКГ и векторкардиограммы регистрировались до и после изоляции легочных вен (ИЛВ) посредством катетерной РЧА. После ИЛВ изменялась морфология зубцов Р, при этом значительно увеличивалась максимальная амплитуда отклонения, направленного влево, в отведении X и отклонения, направленного вперед, в отведении Z. Средняя часть (вторая из трех частей) петли Р в горизонтальной плоскости после ИЛВ сдвигалась вперед и влево (Date T, et al., 2007) [34].

Схема изменения петли Р после катетерной РЧА легочных вен представлена на рис. 4.

Рис. 4. Петля Р в горизонтальной плоскости до (А) и после (Б) катетерной РЧА легочных вен. Смещение средней части петли Р вперед и влево после РЧА показано стрелками



Длительность и площадь зубца Р измеряли на синусовом ритме в отведениях II, AVF и V2 до, непосредственно после и через 6 месяцев после ИЛВ и абляции ганглионарного сплетения у 29 больных с пароксизмальной и персистирующей ФП, у больных с персистирующей формой ФП дополнительно проводилось вмешательство на левом предсердии. После

ИЛВ длительность зубца Р изначально была увеличена у всех пациентов, но уменьшалась через 6 месяцев. Дисперсия зубца Р уменьшалась через 6 месяцев в группе с персистирующей ФП (Nassif M, et al., 2013) [35].

Зубцы Р на обычной и сигнал-усредненной ЭКГ изучались до и после процедуры ИЛВ у 27 пациентов с ФП. Пациенты наблюдались в течение 16 +/- 4 месяцев. При повторных исследованиях у 7 больных с рецидивами ФП было подтверждено отсутствие полноценной изоляции легочных вен. Исходно у больных без рецидивов ФП максимальная длительность зубца Р была короче, чем у больных с рецидивами ФП. После абляции у пациентов без рецидивов ФП наблюдалось значительное уменьшение длительности зубца Р (Ogawa M, et al., 2007) [36]. Сигнал-усредненная ЭКГ регистрировалась до, через день и через 3-4 месяца после ИЛВ у 51 пациента пароксизмальной и персистирующей ФП. Рецидивы ФП отмечались у 15 пациентов через 3 месяца и больше после ИЛВ. Длительность фильтрованного зубца Р на всех этапах была значительно больше у пациентов с рецидивами ФП, чем у пациентов без рецидивов. В обеих группах после ИЛВ длительность зубца Р уменьшалась, причем через 3-4 месяца этот эффект сохранялся. Многофакторный анализ показал, что длительность зубца Р больше 150 мс была важным прогностическим фактором рецидива ФП (Okumura Y, et al., 2007) [37].

39 пациентам с пароксизмальной и персистирующей формой ФП ЭКГ снималась в начале и в конце процедуры ИЛВ. ИЛВ приводила к небольшому, но статистически значимому уменьшению длительности зубца Р и заметному уменьшению площади зубца Р. Длительность зубца Р была значительно короче в случаях успешной ИЛВ (отсутствие симптоматической и бессимптомной ФП в конце периода наблюдения, который составил 11 +/- 5 месяцев) (Van Veenen K, et al., 2010) [38]. У 50 пациентов, которым была проведена ИЛВ по поводу симптоматической пароксизмальной ФП, ЭКГ на синусовом ритме регистрировали за один день до ИЛВ и через семь дней после ИЛВ. После ИЛВ отмечалось достоверное уменьшение длительности, амплитуды и дисперсии зубца Р; в отведениях III, AVL и AVF наблюдалось изменение полярности зубца Р. Частота выявления зазубрин на зубце Р значительно снизилась во всех отведениях, особенно в отведениях II, III, AVF и V3. При среднем периоде наблюдения 13 ± 4 месяцев у больных с синусовым ритмом дисперсия зубца Р и частота выявления зазубрин на зубце Р были меньше по сравнению с пациентами с рецидивами ФП (Zhao L, et al., 2013) [39]. Были проанализированы изменения длительности и площади зубца Р на сигнал-усредненной ЭКГ до и после ИЛВ у 52 больных с пароксизмальной и персистирующей ФП, а также у 26 из этих пациентов, которым проводили повторную процедуру в связи с рецидивами ФП. После ИЛВ длительность и площадь зубца Р значительно уменьшались в большинстве отведений. При повторной процедуре восстановление проведения между предсердием и легочными венами наблюдалось у 20 из 26 пациентов с рецидивами ФП. По сравнению с ЭКГ после первой процедуры, у пациентов с восстановлением проведения перед повторной процедурой увеличивались длительность и площадь зубца Р, в то время как у больных без восстановления проведения они уменьшались. Изменение площади зубца Р в отведении V4 больше -0,29 мВ*мс имело чувствительность 94% и специфичность 100% для обнаружения восстановления проведения между предсердием и легочными венами (Lim TW, et al., 2010) [40].

У 45 пациентов с пароксизмальной ФП исследовали изменения длительности зубца Р и терминального индекса после изоляции устьев легочных вен. Электрокардиограммы регистрировались до операции, и через 3 и 6 месяцев после операции. Длительность зубца Р уменьшалась с 122 мс исходно до 116 мс после 3-х месяцев наблюдения ($p < 0,001$). Терминальный индекс до абляции составлял 0,047 мм*сек, а после 3-месячного наблюдения 0,013 мм*сек ($p < 0,001$). Между 3 и 6 месяцами наблюдения длительность зубца Р и терминальный индекс существенно не изменялись (Janin S, et al., 2010) [41].

При изучении параметров ЭКГ до и после катетерной абляции (ИЛВ) у 46 пациентов с ФП было выявлено значительное уменьшение длительности зубца Р, и произведение длительности и амплитуды зубца Р в отведениях V1 и aVF на следующий день после процедуры. Катетерная абляция также приводила к значительному уменьшению терминального индекса. По мнению авторов, эти изменения отражают уменьшение электрически активной предсердной ткани после абляции и могут служить в качестве маркера успешности абляции (Maan A, et al., 2014) [42].

В группе из 198 пациентов с пароксизмальной ФП были выделены показатели зубца Р, позволяющие предсказать рецидивы ФП после изоляции легочных вен при периоде наблюдения 9 ± 3 месяцев: длительность зубца Р в отведении II больше 125 мс, дисперсия зубца Р больше 40 мс и терминальный индекс больше 0,04 мм*сек. Эти показатели, однако, не были независимы от размера левого предсердия и возраста (Salah A, et al., 2013) [43].

Сигнал-усредненные ЭКГ с измерением суммарной длительности фильтрованного зубца Р, интеграла зубца Р, и терминальной среднеквадратической амплитуды регистрировались сразу после процедуры абляции. Период наблюдения составил 12 ± 7 месяцев. Длительность фильтрованного зубца Р была значительно больше у пациентов с рецидивами ФП по сравнению с пациентами без рецидивов. Было обнаружено, что длительность фильтрованного зубца Р больше 140 мс позволяет выявлять пациентов, склонных к рецидивам с чувствительностью 69%, специфичностью 53%, положительной прогностической ценностью 45% и отрицательной прогностической ценностью 76% (Blanche C, et al., 2013) [44].

Предсердные петли во время ФП

В последние годы интерес исследователей привлекает поиск возможностей извлечения информации об электрической активности предсердий из электрокардиографических сигналов, зарегистрированных во время ФП, то есть поиск подходов к анализу волн f при ФП.

Биофизические модели для анализа пространственно-временной электрической активности предсердий во время ФП разрабатывались еще в 2007 году (Lemaу M, et al., 2007) [45]. С помощью биофизических моделей велся поиск систем отведений, оптимальных для оценки эквивалентных дипольных компонентов во время ФП (van Oosterom A, et al., 2007) [46]. С помощью одновременно записанных сигналов ЭКГ в 12 отведениях и ортогональных отведений Франка у реальных пациентов оценивали пригодность реконструкции ортогональных отведений из 12 отведений для анализа волн f при ФП, для чего была предложена специальная матрица (Guillem MS, et al., 2009) [47]. На векторкардиограммах, синтезированных из 12 отведений ЭКГ, изучали пространственные свойства ФП,

анализируя ориентацию петли, то есть, азимут и элевацию, а также морфологию петли, то есть, планарность и планарную геометрию. Связь между морфологией петли и частотой ФП была относительно слабой (Richter U, et al., 2008) [48].

В последующем на небольших группах больных были получены результаты, свидетельствующие о возможности использования характеристик волн f для прогнозирования успешности оперативных вмешательств.

Были проанализированы 30 предоперационных ЭКГ у пациентов, страдающих ФП, с целью предсказать исход операции «лабиринт» при выписке из стационара. При этом изучали доминирующую предсердную частоту и энтропию образцов, а также амплитуду волн фибрилляции (волн f) и среднюю мощность волн f. Комбинация изученных параметров улучшила предоперационной прогноз исхода операции со значениями чувствительности, специфичности и точности 100%, 82% и 90% (Hernández A, et al., 2014) [49].

У 50 пациентов с персистирующей ФП оценивали амплитуду волн фибрилляции и индекс пространственно-временной изменчивости ФП на отведение. Метод обеспечивал надежные прогностические параметры для предсказания исхода катетерной абляции при персистирующей ФП (Meo M, et al., 2013) [50]. Было показано, что изучая глобальное распределение амплитуды волн f от пика к пику можно не только повысить устойчивость параметров при выборе разных электродов, но и существенно повысить прогностическую способность амплитудных параметров (Meo M, et al., 2013) [51].

Исследовали организацию предсердных сигналов с использованием индексов рекуррентных участков (RPI) и их способностью предсказывать исход катетерной абляции у 62 пациентов. Изучали процент рекуррентности (PR), процент детерминизма (PD) и энтропию рекуррентности (ER). Индексы рекуррентности на интервале TQ из 1-минутных записей ЭКГ до и после операции были значимыми предикторами результата катетерной абляции через 6 месяцев (Di Marco LY, et al., 2014) [52].

Изучали амплитуду волн f в трех отведениях (I, V1 и aVF) у 54 пациентов с персистирующей ФП при сроке наблюдения 25 ± 19 месяцев. В группе с рецидивами ФП амплитуда волн f была значительно ниже, чем в контрольной группе. Амплитуды волн f в отведениях aVF и V1 были независимыми предикторами рецидива ФП (Cheng Z, et al., 2013) [53].

Заключение

В связи с широкой распространенностью ФП представляется перспективным в рамках усилий по ее первичной и вторичной профилактике увеличить диагностические возможности такого недорогого и широко доступного метода как ЭКГ. Дополнительным аргументом в пользу ЭКГ является то, что содержащаяся в ней информация отражает процессы электрического ремоделирования миокарда, то есть важное патогенетическое звено на пути развития ФП. Потенциально ЭКГ могла бы использоваться для выявления лиц, предрасположенных к развитию ФП, в общей популяции; обнаружения угрозы развития пароксизма ФП у лиц из группы высокого риска или с уже подтвержденной пароксизмальной формой ФП; прогнозирования успешности восстановления ритма и катетерной абляции, как в момент ФП, так и во время синусового ритма у лиц с пароксизмальной формой ФП. К настоящему времени по всем этим направлениям имеется ряд ра-

бот, в которых были получены достаточно обнадеживающие результаты. Однако очевидно, что для окончательных выводов необходимы дополнительные серьезные исследования.

Список литературы

1. Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1142–1147.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: e29–e322.
3. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 313–320.
4. Lee WC, Lamas GA, Balu S, et al. Direct treatment cost of atrial fibrillation in the elderly American population: a Medicare perspective. *J Med Econ* 2008; 11: 281–298.
5. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревিশвили А.Ш., Шубик Ю.В., Явелов И.С. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. *Российский кардиологический журнал*, 2013, 4 S3 (102), 1–100. // Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko Ye.P., Popov S.V., Revishvili A.Sh., Shubik Yu.V., Yavelov I.S. *Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdiy. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh. Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*, 2013, 4 S3 (102), 1–100.
6. German DM, Kabir MM, Dewland TA, et al. Atrial Fibrillation Predictors: Importance of the Electrocardiogram. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016; 21(1): 20–29.
7. Tiffany Win T, Ambale Venkatesh B, Volpe GJ, et al. Associations of electrocardiographic P-wave characteristics with left atrial function, and diffuse left ventricular fibrosis defined by cardiac magnetic resonance: The PRIMERI Study. *Heart Rhythm*. 2015; 12(1): 155–162.
8. Magnani JW, Wang N, Nelson KP, et al. Electrocardiographic PR interval and adverse outcomes in older adults: the Health, Aging, and Body Composition study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 84–90.
9. Nielsen JB, Pietersen A, Graff C, et al. Risk of atrial fibrillation as a function of the electrocardiographic PR interval: results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1249–1256.
10. Magnani JW, Johnson VM, Sullivan LM, et al. P wave duration and risk of longitudinal atrial fibrillation in persons ≥ 60 years old (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2011; 107(6): 917–921.
11. Nielsen JB, Kühl JT, Pietersen A, et al. P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm*. 2015; 12(9): 1887–1895.
12. Perez MV, Dewey FE, Marcus R, et al. Electrocardiographic predictors of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2009; 158(4): 622–628.
13. Rangel MO, O'Neal WT, Soliman EZ. Usefulness of the Electrocardiographic P-Wave Axis as a Predictor of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016; 117(1): 100–104.
14. Eranti A, Aro AL, Kerola T, et al. Prevalence and prognostic significance of abnormal P terminal force in lead V1

- of the ECG in the general population. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014; 7(6): 1116-1121.
15. Soliman EZ, Prineas RJ, Case LD, et al. Ethnic distribution of ECG predictors of atrial fibrillation and its impact on understanding the ethnic distribution of ischemic stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2009; 40(4): 1204-1211.
 16. Magnani JW, Zhu L, Lopez F, et al. P-wave indices and atrial fibrillation: cross-cohort assessments from the Framingham Heart Study (FHS) and Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2015; 169(1): 53-61.
 17. Knuiman M, Briffa T, Divitini M, et al. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busselton Health Study. *Eur J Epidemiol* 2014; 29: 181-190.
 18. Nielsen JB, Graff C, Pietersen A, et al. J-shaped association between QTc interval duration and the risk of atrial fibrillation: results from the Copenhagen ECG study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2557-2564.
 19. Mandyam MC, Soliman EZ, Alonso A, et al. The QT interval and risk of incident atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1562-1568.
 20. Macfarlane PW, Murray H, Sattar N, et al. The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. *Europace*. 2011; 13(5): 634-639.
 21. Chrispin J, Jain A, Soliman EZ, et al. Association of electrocardiographic and imaging surrogates of left ventricular hypertrophy with incident atrial fibrillation: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(19): 2007-2013.
 22. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study) *Am J Cardiol*. 2011; 107: 85-91.
 23. Tereshchenko LG, Rizzi P, Mewton N, et al. Infiltrated atrial fat characterizes underlying atrial fibrillation substrate in patients at risk as defined by the ARIC atrial fibrillation risk score. *Int J Cardiol* 2014; 172: 196-201.
 24. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000102.
 25. Magnani JW, Zhu L, Lopez F, et al. P-wave indices and atrial fibrillation: cross-cohort assessments from the Framingham Heart Study (FHS) and Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2015; 169: 53-61 e1.
 26. Holmqvist F, Platonov PG, McNitt S, et al. Abnormal P-wave morphology is a predictor of atrial fibrillation development and cardiac death in MADIT II patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2010; 15(1): 63-72.
 27. Wong JK, Lobato RL, Pinesett A, et al. P-wave characteristics on routine preoperative electrocardiogram improve prediction of new-onset postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014; 28(6): 1497-1504.
 28. Yoshizawa T, Niwano S, Niwano H, et al. Prediction of new onset atrial fibrillation through P wave analysis in 12 lead ECG. *Int Heart J*. 2014; 55(5): 422-427.
 29. Martínez A, Alcaraz R, Rieta JJ. Morphological variability of the P-wave for premature envision of paroxysmal atrial fibrillation events. *Physiol Meas*. 2014; 35(1): 1-14.
 30. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 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.
 31. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012; 14 (4): 528 - 606.
 32. Budeus M, Hennesdorf M, Perings C, et al. Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion with P wave signal-averaged ECG. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005; 10(4): 414-419.
 33. Blanche C, Tran N, Carballo D, et al. Usefulness of P-wave signal averaging to predict atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014; 19(3): 266-272.
 34. Date T, Yamane T, Inada K, Matsuo S, Kanzaki Y, Miyanga S, et al. The effects of pulmonary vein isolation on the morphology of p waves: the contribution of pulmonary vein muscle excitation to the formation of p waves. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 93-101.
 35. Nassif M, Krul SP, Driessen AH, et al. Electrocardiographic P wave changes after thoracoscopic pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2013; 37: 275-282.
 36. Ogawa M, Kumagai K, Vakulenko M, et al. Reduction of P-wave duration and successful pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 931-938.
 37. Okumura Y, Watanabe I, Ohkubo K, et al. Prediction of the efficacy of pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation by signal-averaged P-wave duration. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 304-313.
 38. Van Beeumen K, Houben K, Tavernier R, Ketels S, Duytschaever M. Changes in P-wave area and P-wave duration after circumferential pulmonary vein isolation. *Europace* 2010; 12: 798-804.
 39. Zhao L, Jiang WF, Zhou L, Liu X. Early phase changes of P-wave characteristics after circumferential pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 2607-2612.
 40. Lim TW, Wu G, Ross DL, Thomas GP. P-wave measurements and electrical reconnection of the posterior left atrium after catheter ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: 1324-1334.
 41. Janin S, Wojcik M, Kuniss M, et al. Pulmonary vein antrum isolation and terminal part of the P wave. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010; 33(7): 784-789.
 42. Maan A, Mansour M, Ruskin JN, Heist EK. Impact of catheter ablation on P-wave parameters on 12-lead electrocardiogram in patients with atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 2014; 47(5): 725-733.
 43. Salah A, Zhou S, Liu Q, Yan H. P wave indices to predict atrial fibrillation recurrences post pulmonary vein isolation. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101(6): 519-527.

44. Blanche C, Tran N, Rigamonti F. Value of P-wave signal averaging to predict atrial fibrillation recurrences after pulmonary vein isolation. *Europace*. 2013; 15(2): 198-204.
45. Lemay M, Vesin JM, Jacquemet V, et al. Spatial dynamics of atrial activity assessed by the vectorcardiogram: from sinus rhythm to atrial fibrillation. *Europace*. 2007; 9 Suppl 6: vi109-118.
46. van Oosterom A, Ihara Z, Jacquemet V, Hoekema R. Vectorcardiographic lead systems for the characterization of atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 2007; 40(4): 343. e1-11.
47. Guillem MS, Climent AM, Bollmann A, et al. Limitations of Dower's inverse transform for the study of atrial loops during atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009; 32(8): 972-980.
48. Richter U, Stridh M, Bollmann A, et al. Spatial characteristics of atrial fibrillation electrocardiograms. *J Electrocardiol*. 2008; 41(2): 165-172.
49. Hernández A, Alcaraz R, Hornero F, Rieta JJ. Preoperative study of the surface ECG for the prognosis of atrial fibrillation maze surgery outcome at discharge. *Physiol Meas*. 2014; 35(7): 1409-1423.
50. Meo M, Zarzoso V, Meste O, et al. Noninvasive prediction of catheter ablation acute outcome in persistent atrial fibrillation based on logistic regression of ECG fibrillatory wave amplitude and spatio-temporal variability. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013; 2013: 5821-5824.
51. Meo M, Zarzoso V, Meste O, et al. Spatial variability of the 12-lead surface ECG as a tool for noninvasive prediction of catheter ablation outcome in persistent atrial fibrillation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2013; 60(1): 20-27.
52. Di Marco LY, Raine D, Bourke JP, Langley P. Recurring patterns of atrial fibrillation in surface ECG predict restoration of sinus rhythm by catheter ablation. *Comput Biol Med*. 2014; 54: 172-179.
53. Cheng Z, Deng H, Cheng K, et al. The amplitude of fibrillatory waves on leads aVF and V1 predicting the recurrence of persistent atrial fibrillation patients who underwent catheter ablation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013; 18(4): 352-358.

КОНФОРМАЦИОННЫЕ ЭФФЕКТЫ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА 3D МОДЕЛИ БЫЧЬЕЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ГИАЛУРОНИДАЗЫ С ХОНДРОИТИНСУЛЬФАТНЫМ И ГЕПАРИНОВЫМ ЛИГАНДАМИ

Максименко А.В., Бибилашвили Р.Ш.

Институт экспериментальной кардиологии,
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения Российской Федерации

CONFORMATIONAL EFFECTS OF MOLECULAR DOCKING FOR 3D BOVINE TESTICULAR HYALURONIDASE MODEL WITH CHONDROITIN SULFATE AND HEPARIN LIGANDS

Maksimenko A.V., Beabealashvili R.S.

Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex,
Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить начальные стадии докинга 3D модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы (БТГ) с тримером (гексасахаридом) хондроитинсульфата и тетрамером (октасахаридом) гепарина для выяснения механизма регуляции функционирования этого фермента в организме.

Материалы и методы: использованы методы расчетной биохимии *in silico* для анализа докинга построенной нами 3D модели БТГ с гликозаминогликановыми лигандами.

Результаты: продемонстрировано наличие на молекулярной поверхности 3D модели БТГ нескольких центров связывания тримеров хондроитинсульфата и тетрамеров гепарина. Показано осуществление как обратимых, так и необратимых конформационных изменений 3D структуры БТГ в зависимости от расположения других отрицательно заряженных лигандов на поверхности молекулы БТГ. При необратимом характере изменений ключевые для каталитической активности БТГ аминокислотные остатки Glu-149 и Arg-147 выталкиваются вниз и перемещаются из области активного центра нативного фермента на периферию гиалуронидазной молекулы, вызывая инактивацию биокатализатора. Взаимодействие гликозаминогликановых лигандов с активным центром БТГ не носит специфического характера, а обусловлено электростатическими силами.

Заключение: теоретически обнаружен переход обратимого ингибирования БТГ, индуцированного тримером хондроитинсульфата и тетрамером гепарина, в необратимое. Полученные данные указывают на наличие возможных пороговых взаимодействий в белковой структуре, обосновывая задачу их выявления для направленной регуляции функционирования гиалуронидазы на сосудистой стенке.

Ключевые слова: бычья тестикулярная гиалуронидаза, пространственная структура, 3D модель, тример хондроитинсульфата, тетрамер гепарина, докинг.

SUMMARY

Aim: the purpose of research is ascertainment of mechanism regulation for hyaluronidase functioning in organism by means of molecular docking methods with 3D bovine testicular hyaluronidase (BTH) model and chondroitin sulfate threemer or heparin tetramer.

Subjects and methods: we used the computational biochemistry methods *in silico* for docking analysis of builded by us earlier 3D BTH model with glycosaminoglycan ligands.

Results: the presence of some binding sites on molecular surface of 3D BTH model was shown for chondroitin sulfate threemer and heparin tetramer. The reversible conformational changes of 3D BTH model were demonstrated. Conformational changes become irreversible and the aminoacid residues responsible for catalytic BTH function (Glu-149 and Asp-147) remove from active site area of native enzyme to hyaluronidase molecule periphery inactivating this biocatalyst. The interaction of glycosaminoglycan ligands with enzyme active site has not specific but electrostatic character.

Conclusion: the transition of reversible BTH inhibition (with chondroitin sulfate threemer and heparin tetramer) to irreversible was uncurtained theoretically. Obtained data indicate the possible presence of threshold interactions in protein structure grounding their elicitation for aimed regulation of hyaluronidase functioning on vascular wall.

Key words: bovine testicular hyaluronidase, 3D structure model, chondroitin sulfate threemer, heparin tetramer, docking.

Сведения об авторах

**Бибилашвили
Роберт Шалвович**

канд. физ.-мат. наук, рук. лаб. генной инженерии ИЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

**Ответственный за связь
с редакцией:
Максименко
Александр Васильевич**

профессор, доктор биологических наук, отдел биоинженерных технологий и поддержки научных исследований ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава России, E-mail: alexmak@cardio.ru, тел. (495)-414-60-25, 121552, г.Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15А

Введение

Составными частями двойного защитного слоя сосудистой стенки в настоящее время считают клетки эндотелия и их, обращенный в люминальный просвет сосуда, гликокаликс [1]. Именно с повреждения эндотелиального гликокаликса весьма часто начинается развитие сосудистого поражения [2, 3]. Важность контроля состояния гликокаликса, приемов и средств его реконструкции обуславливают новые этапы развития современной биологии сосудов и сосудистой терапии [4].

Развитие биомедицинских исследований способствовало формированию посттрансляционной медицины, продуктивно использующей современные научные достижения. Последовательно был выявлен ряд важных регуляторов функций сердечно-сосудистой системы. Однако клинические изучения с некоторыми из таких регуляторов не обнаружили достоверных полезных эффектов против кардиоваскулярных поражений. Такое положение предполагает наличие сложной взаимосвязи между обнаруженными регуляторами и функциями сердечно-сосудистой системы, что необходимо планомерно широко и глубоко выяснять.

Один из подходов достижения нового уровня понимания поставленных проблем связан с вычислительной биохимией. Её методы позволяют создавать достаточно надежные 3D (трехмерные) модельные структуры биомолекул. Расчетное изучение взаимодействия таких 3D моделей с другими компонентами биосистем раскрывает закономерности функционирования последних и способствует верификации полученных данных в ходе исследований *in vivo*. Указанные приемы успешно используются для определения механизмов ингибирования антиоксидантных ферментов [5], для поиска фармакологически активных низкомолекулярных ингибиторов биокатализаторов семейства Аврора-киназ [6]. Для оценки состояния эндотелиального гликокаликса и его регуляции нами была ранее построена методом молекулярного гомологичного моделирования (используя в качестве прототипа установленную пространственную структуру человеческой гиалуронидазы [7]), 3D модель структуры бычьей тестикулярной гиалуронидазы (БТГ) [8].

В настоящей работе мы расчетными методами на построенной 3D структурной модели БТГ определяли влияние фрагментов гликозаминогликанов (структурных компонентов эндотелиального гликокаликса; тримера /гексасахарид/ хондроитинсульфата и тетрамера /октасахарид/ гепарина) на активный центр гиалуронидазы. Цель исследования – определение критических взаимодействий, регулирующих функционирование этого фермента в организме.

Расчетная часть**Участки связывания гликозаминогликановых лигандов на поверхности глобулы БТГ**

В качестве исследуемой белковой структуры использовали созданную нами 3D модель БТГ [8] с применением апробированных ранее подходов – программ Modeller, CLUSTALX, WhatCheck/WhatIf, Procheck.

Для проведения докинга с 3D моделью БТГ были отобраны гликозаминогликановые производные: гексасахарид (тример) хондроитинсульфата и октасахарид (тетрамер) гепарина. Поскольку в настоящее время неизвестно какой гликозаминогликановый фрагмент селективно ингибирует БТГ, выбор этих лигандов (весьма небольшого молекулярного размера) был произволен. Отметим, что хондроитинсульфат относительно гомогенен по составу и структуре и состоит из дисахарида (CGU-ASG), повторенного многократно и практически линейно. Мы использовали при моделировании тример (CGU-ASG)₃, где CGU – сульфатированная по второму атому углерода глюкуроновая кислота, связанная посредством β1-3 гликозидной связи с сульфатированным по четвертому атому углерода N-ацетилгалактозамином – ASG. Гепарин имеет множество конформеров. Природное разнообразие состава и вариантов гепарина огромно. Для данной работы была использована его форма, состоящая из четырех мономеров Ido-SGN-Iso-SGN-Iso-SUN-Iso-SGN, где Ido-SGN – сульфатированная по второму атому углерода идуроновая кислота, связанная через α1-4 гликозидную связь с сульфатированным по второму и шестому атому углерода глюкозамином, соответственно, а Ido-SUN – сульфатированная по второму атому углерода идуроновая кислота, связанная через α1-4 гликозидную связь с сульфатированным по второму, третьему и шестому атому углерода глюкозамином. Детали обозначений приведены на Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.

Ограничения использованного подхода были обусловлены начальным этапом проводимого изучения и связаны с тем, что выполненный компьютерный расчет демонстрировал результаты докинга тримера хондроитинсульфата и тетрамера гепарина по поверхности глобулы БТГ без учета взаимодействия лигандов с дивалентными катионами среды и в отсутствие других противоионов для упрощения расчетов.

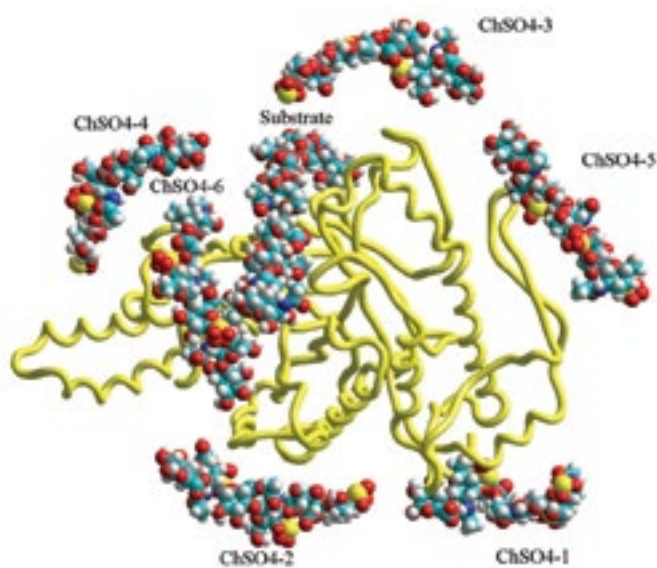
Результаты и обсуждение**Участки связывания гликозаминогликановых лигандов на поверхности глобулы БТГ**

На поверхности белковой молекулы могут быть определенные центры для относительно специфического связывания гликозаминогликановых соединений и их олигомеров [9, 10]. Хондроитинсульфатные кластеры в эпификане назально-го хряща лосося способствуют его связыванию с некоторыми

типами коллагена посредством остатков Lys последнего [11]. Мотивы связывающих центров предстают участками белковой цепи с последовательностями аминокислот вида xBVBxxVx или xBVxVx, где В – представляет основную аминокислоту (это лизин (K), аргинин (R) или гистидин (H)) [12]. На 3D моделях белковых структур эффективное связывание достигается при расположении рядом друг с другом двух центров связывания.

Компьютерный расчет определяет и позволяет указать на 3D модели БТГ несколько связывающих участков для гексасахаридов хондроитинсульфата (рис. 1) и октасахаридов гепарина. Первый центр связывания на белковой поверхности располагается на позиции аминокислотных остатков R391KH, K430 и K446KRv. В соответствии с рис. 1 реализуется связывание гексасахаридного хондроитинсульфатного фрагмента, обозначенного как ChSO4 – 1. Второй участок связывания локализуется на позиции e243KKRnnd249 близко с R289v280RnRvgeaiR (ChSO4 – 2 на рис. 1). Третий участок позиционируется сверху демонстрируемой 3D модели БТГ около R59xhnRRf65. Вблизи активного центра фермента (слева сверху на изображении молекулярной структуры белка) располагается другой участок связывания по позиции K160pKdvyR166 близко к R152. Пятый центр связывания размещается вблизи N410K416 и образует самую лабильную связь с ферментом (связь с ChSO4 – 5). Сзади представленной проекции 3D структуры БТГ располагается ещё один участок связывания (взаимодействующий с ChSO4 – 6, рис. 1). По данным расчета вполне фиксированными на белковой глобуле оказываются гексасахаридные фрагменты хондроитинсульфата ChSO4 – 1 - ChSO4 – 3, тогда как фрагменты ChSO4 – 4 - ChSO4 – 6 отличаются лабильностью связывания с ферментом.

Рис. 1. Расположение вокруг белковой цепи БТГ (обозначена желтым цветом) шести гексасахаридов (тримеров) хондроитинсульфата (обозначены ChSO4 – 1, ChSO4 – 2 и т.д.), электростатически взаимодействующих с центрами связывания гликозаминогликановых лигандов на глобуле БТГ. Активный центр фермента занят указанным на изображении субстратом (гексамер гиалуронана)



Определение на молекулярной поверхности 3D модели БТГ связывающих гликозаминогликановые лиганды участков (центров связывания) согласуется с другими анализами докинга белками, как, например, антиоксидантными фер-

ментами [5], так и поиском *in silico* новых ингибиторов Аврора-киназ [6]. Последовательный интерес вызывает изучение влияния взаимодействий с выбранными олигосахаридами хондроитинсульфата и гепарина на конформацию БТГ.

Обратимое и необратимое влияние гликозаминогликановых лигандов на структуру активного центра БТГ

В активном центре БТГ ключевыми для катализа являются аминокислотные остатки Glu-149 и Asp-147 [13]. При удалении из активного центра гиалуронана (обозначенного как субстрат на рис. 1) и вхождении в долину активного центра гексасахаридов хондроитинсульфата (как лиганда ChSO4 - 6 в начальной фазе на рис. 2) или октасахаридов гепарина происходят конформационные изменения белковой структуры. Позиционное перемещение погрязающих в зону активного центра фрагментов ChSO4 – 6 и ChSO4 – 4 показано на рис. 3. Начальное состояние, (до запуска расчета динамики, но после удаления субстрата из активного центра) отмечено на рис. 2 сиреневым цветом. Видно, что молекула белка еще не деформирована и сходна с его структурой в комплексе с субстратом или в окружении шести хондроитинсульфатных лигандов (окрашены бежевым и голубым цветом, соответственно, рис. 2). В результате вызванных в дальнейшем конформационных изменений аминокислотные остатки Glu-149 и Asp-147 перемещаются из области расположения активного центра нативного фермента на периферию гиалуронидазной молекулы (вне расположения её активного центра, рис. 3). При взаимодействии с гликозаминогликановыми лигандами участки аминокислотной цепи белка разворачиваются, выпрямляются и переносят Glu-149 и Asp-147 за границы нативного расположения активного центра биокатализатора. Такой конформационный переход оказывается необратимым, инактивируя фермент и соответствуя расчетным критериям (если молекула БТГ со временем /до 50 пикосек при 340°K/ восстанавливает исходную структуру, то изменение обратимо, а если нет, то оказывается необратимым). Удаление гликозаминогликанового лиганда не приводит к восстановлению нативной структуры БТГ. Появляется большая петля белковой цепи между позициями Asp-102 и Lys-124 (рис. 4).

Влияние количества и/или локализации занятых лигандами участков связывания глобулы БТГ на тип деформации её активного центра

При вхождении в зону активного центра БТГ одного тетрамера (октасахарид) гепарина происходит вытеснение оттуда двух отрицательно заряженных и ответственных за катализ аминокислотных остатков Glu-149 и Asp-147. Отрицательно заряженные аминокислоты направляются/вытесняются из активного центра фермента: Asp-147 вправо к His-215, а Glu-149 либо тоже вправо к His-215, либо чаще влево к Lys-162 и His-102. Отметим, что ни разнонаправленное, ни однонаправленное движение аминокислот Asp-147 и Glu-149 вправо к His-215 и Arg-281 (рис.5) не приводит к необратимой деформации белковой петли активного центра (она выделена на рис. 5 сиреневым цветом). Отклонение же аминокислот Asp-147 и Glu-149 (на данной проекции - вниз) в сторону Lys-187, Lys-189, Lys-198 ведет к полной и необратимой деформации белковой петли активного центра (рис. 3). Это происходит независимо от того гепариновым или хондроитинсульфатным лигандом вытесняются Glu-149 и Asp-147. Поле, создаваемое лигандами ChSO4-1, ChSO4-2 и ChSO4-3, препятствует их вы-

Рис. 2. Иллюстративное представление начального перемещения в долину активного центра БТГ тримера хондроитинсульфата (ChSO4 - 6), вызывающего в дальнейшем конформационные изменения ферментной молекулы. Показаны наложенные структуры: исходной БТГ в комплексе с субстратом - бежевым цветом, БТГ, окруженной шестью хондроитинсульфатными тримерами - голубым цветом, БТГ с удаленным субстратом, окружением из пяти хондроитинсульфатных тримеров и погружающимся в зону активного центра фрагментом ChSO4 - 6 - сиреневым цветом

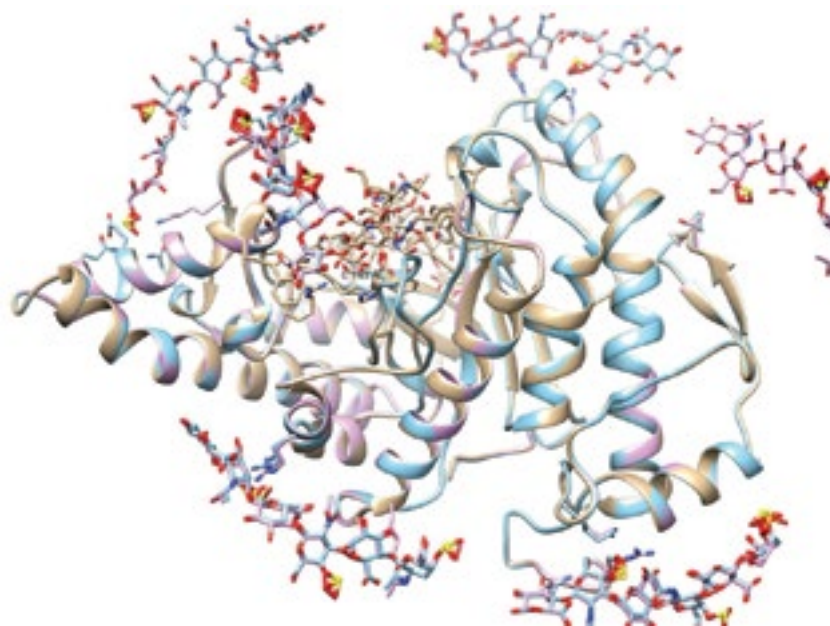


Рис. 3. Демонстрация развития необратимых конформационных изменений молекулы БТГ с обозначением расположения фрагментов ChSO4 - 6 и ChSO4 - 4 до и после (вхождения фрагментов в долину активного центра БТГ) конформационного перехода (позиция E-149 в начале и конце перехода указана стрелкой). Из области расположения активного центра нативной БТГ ответственные за катализ аминокислотные остатки E-149 и D-147 перемещаются на периферию молекулы гиалуронидазы. Каждый расчет динамики белковой структуры с пятью ChSO4 лигандами осуществлялся в 40 псек промежутков времени при 320°K. Отметим присутствие молекул воды и 0,1 M Na, не показанных на рисунке. Во всех случаях, атомы белка, тримеров хондроитинсульфата, воды и соли были свободны в передвижении. Белковая структура была заморожена первые 20 псек после удаления субстрата. Когда ChSO4 - 6 занял исходное положение (обозначено позицией ~до~ на рисунке), структурные ограничения были сняты / разморожены. За все время динамики лиганды ChSO4-1 и ChSO4-3 остаются практически неподвижны относительно белка, а ChSO4-2, ChSO4-4 и ChSO4-6 движутся. Изображения лиганда ChSO4-4 на промежуточных этапах удалены для ясности рисунка, при этом сама молекула оставалась в системе. Приведенный вид наложенных структур БТГ, окруженных ChSO4 лигандами, соответствуют моментальным снимкам белкового комплекса на 20, 60, 100, 140 и 180 псек динамики (в разные моменты времени конформационного перехода белка после удаления субстрата) с окрашиванием структуры БТГ бежевым, голубым, сиреневым, зеленым и светло-коричневым цветом.

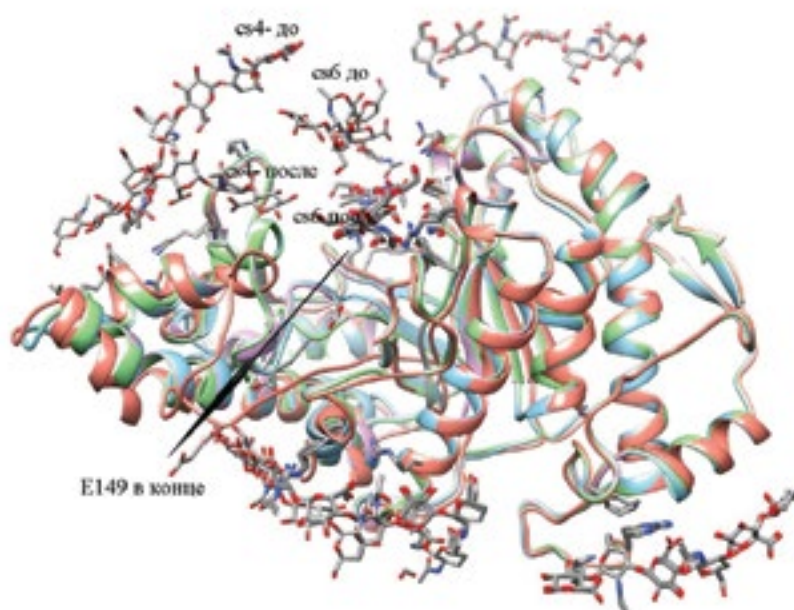


Рис. 4. Изображение необратимо конформационно измененной молекулы БТГ с перемещенными на периферию ферментной структуры аминокислотными остатками E-149 и D-147 и значимым изменением расположения белковой петли / цепи активного центра биокатализатора (обозначена сиреневым цветом). Показано наложение структур БТГ на 40 псек (бежевый цвет) и на 160 псек (голубое окрашивание) молекулярной динамики, индуцированной гликозаминогликановыми лигандами. Позиция лиганда ChSO4-6 отображена только на 160 псек

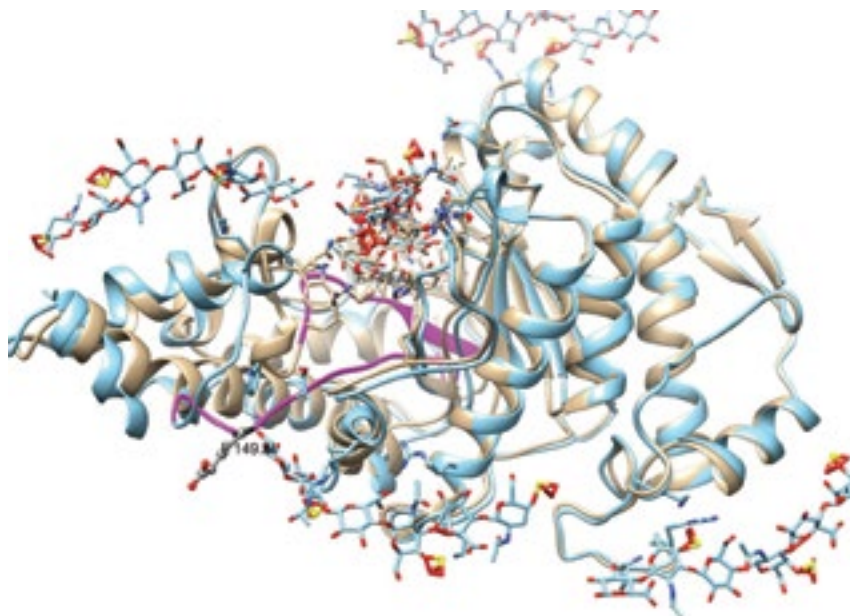
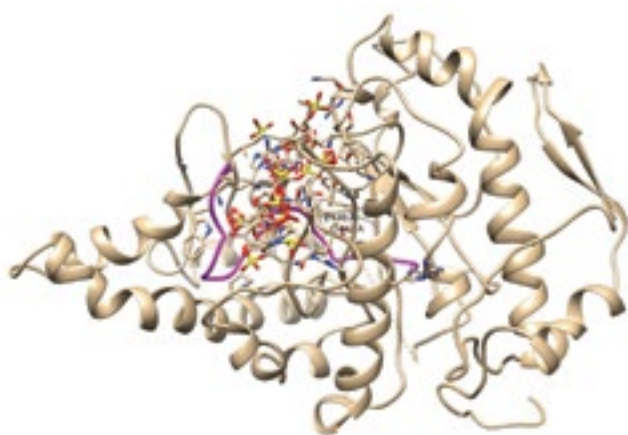


Рис. 5. Иллюстративное представление связывания в зоне активного центра БТГ тетрамера (октасахарид) гепарина, вызывающего обратимое конформационное изменение петли активного центра фермента /показана сиреневым цветом/. Бежевой окраской обозначена 3D структура БТГ на 120 псек динамики после докинга гепарина в зону субстратного желобка БТГ



теснению (Glu-149 и Asp-147) вправо к His-215 и Arg-281. При наличии трех-пяти связанных с БТГ тетрамеров гепарина (как и в присутствии нескольких тримеров хондроитинсульфата) белковая петля активного центра всегда необратимо деформируется, а обе кислые аминокислоты перемещаются вниз к Lys-187, Lys-189, Lys-198 и Arg-157. Нельзя исключить, что ковалентная модификация именно этих остатков лизина хондроитинсульфатом [13] предотвращает приведенный выше путь инактивации/ингибирования гепариновым фрагментом модифицированной БТГ, способствуя образованию электростатического поля, препятствующего глубокому погружению лиганда гепарина в полость активного центра биокатализатора. При закреплении предпочтения (при ковалентной модификации) лизиновых остатков перед аргининовыми распре-

деление и селективность связывания хондроитинсульфатных олигомеров заметно отличаются от чисто электростатических. Развивающиеся взаимодействия определяются, кроме электростатического связывания, реакционной способностью конкретных лизиновых остатков, обусловленных их доступностью и зарядом ϵ -аминогруппы. При этом иерархия мест связывания хондроитинсульфатных фрагментов с БТГ сильно изменяется по сравнению с приведенной на рис 1.

Следует отметить, что по нашим данным никакого специфического связывания тетрамеров гепарина или тримеров хондроитинсульфата с активным центром БТГ не наблюдалось. Развитие основных контактов обусловлено электростатическими взаимодействиями. Для их реализации преимущество имеют контакты с аргинином, а при осуществлении ковалентной модификации БТГ – контакты с лизином [8, 13].

Дисахарид гепарина является минимальным элементом его специфичности [10]. Наши данные (теоретические и экспериментальные) свидетельствуют, что для оказания регуляторного влияния на конформацию/активность БТГ [14] необходимы более крупные фрагменты гепарина. Возможно, имеются критичные по молекулярному размеру олигомеры гликозаминогликанов. Такие предположительные заключения обоснованно способствуют продолжению начатого изучения для определения механизма регуляции функционирования гиалуронидазы в организме и защиты сосудистой стенки от поражений [15].

Заключение

Полученные нами по упрощенной схеме расчета данные демонстрируют реализацию необратимой инактивации БТГ под действием тримера (гексасахарид) хондроитинсульфата и тетрамера (октасахарид) гепарина. Необратимая инактивация осуществляется при занятости на молекуле БТГ четырех-пяти центров связывания этих гликозаминогликановых олигомеров. Вероятно, в этом случае происходит конформационное

изменение структуры фермента по кооперативному типу. Экспериментально установлено заметное ингибирование БТГ полимерным гепарином и отсутствие ингибирующего эффекта у полноразмерного хондроитинсульфата подчеркивает значимость последовательного изучения *in silico* взаимодействия этих гликозаминогликановых и белковых полимерных форм. Начальное взаимодействие с исследованными гликозаминогликановыми лигандами по отмеченным центрам связывания приводит только к обратимому ингибированию БТГ. Теоретически найденный переход обратимого ингибирования фермента в необратимое указывает на наличие возможных пороговых взаимодействий в белковой структуре и ставит задачу их выявления для направленной регуляции эндогликозидной активности гиалуронидазы на сосудистой стенке.

Настоящее исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант 15-04-03584) и Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Список литературы

1. Максименко А.В., Турашев А.Д. Эндотелиальный гликокаликс системы кровообращения. I. Обнаружение, компоненты, структурная организация. *Биоорганическая химия*. 2014. Т. 40. № 2. С. 131-141. // Maksimenko A.V., Turashev A.D. *Endotelialnyy glikokaliks sistemy krovoobrashcheniya. I. Obnaruzhenie, komponenty, strukturnaya organizatsiya. Bioorgan. khimiya*. 2014. T. 40. № 2. S. 131-141.
2. Максименко А.В., Турашев А.Д. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии. Атеросклероз и дислипидемии. 2011. № 2. С. 4-17. // Maksimenko A.V., Turashev A.D. *Funksii i sostoyanie endotelialnogo glikokaliksa v norme i patologii. Ateroskleroz i dislipidemii*. 2011. № 2. S. 4-17.
3. Максименко А.В., Турашев А.Д. Эндотелиальный гликокаликс системы кровообращения. II. Биологические функции, состояние в норме и патологии, биоинженерное использование. *Биоорганическая химия*. 2014. Т. 40. № 3. С. 259-274. // Maksimenko A.V., Turashev A.D. *Endotelialnyy glikokaliks sistemy krovoobrashcheniya. II. Biologicheskie funktsii, sostoyanie v norme i patologii, bioinzhenernoe ispolzovanie. Bioorgan. khimiya*. 2014. T. 40. № 3. S. 259-274.
4. Максименко А.В. Эндотелиальный гликокаликс – строитель сосуда гомеостаза. Новые исследовательские задачи и перспективы защиты стенки кровеносных сосудов. *Изв. АН. Сер. хим.* 2015. № 9. С. 2036-2042. // Maksimenko A.V. *Endotelialnyy glikokaliks – nastroyshchik sosudistogo gomeostaza. Novye issledovatel'skie zadachi i perspektivy zashchity stenki krovynosnykh sosudov. Izv. AN. Ser. khim.* 2015. № 9. S. 2036-2042.
5. Jayakanthan M., Jubendradass R., D'Cruz S.C., Mathur P.P. A use of homology modeling and molecular docking methods: to explore binding mechanisms of nonylphenol and bisphenol A with antioxidant enzymes. *Methods Mol. Biol.* 2015. Vol. 1268. P. 273-289.
6. Batool S., Ferdous S., Kamal M.A., Iftikhar H., Rashid S. *In silico screening for identification of novel Aurora kinase inhibitors by molecular docking, dynamics simulations and ligand-based hypothesis approaches. Enz. Eng.* 2013. Vol. 2. P. 1. doi: 10.4172/eeg.1000106.
7. Chao K.L., Muthukumar L., Herzberg O. Structure of human hyaluronidase-1, a hyaluronan hydrolyzing enzyme involved in tumor growth and angiogenesis. *Biochemistry*. 2007. Vol. 46. P. 6911-6920. doi: 10.1021/bi700383g.
8. Максименко А.В., Турашев А.Д., Бибилашвили Р.Ш. Лизиновая топография глобулы гиалуронидазы *in silico* – подход к регулируемой посттрансляционной модификации ферментов. *Кардиологический вестник*. 2014. Т. IX. № 2. С. 94-101. // Maksimenko A.V., Turashev A.D., Bibilashvili R.Sh. *Lizinovaya topografiya globuly gialuronidazy in silico – podkhod k reguliruemyu posttranslyatsionnoy modifikatsii fermentov. Kardiologicheskij vestnik*. 2014. T. IX. № 2. S. 94-101.
9. Agostino M., Gandhi N.S., Mancera R.L. Development and application of site mapping methods for the design of glycosaminoglycans. *Glycobiology*. 2014. Vol. 24. No. 9. P. 840-851. doi: 10.1093/glycob/cwu045.
10. Sankaranarayanan N.V., Desai U.R. Toward a robust computational screening strategy for identifying glycosaminoglycan sequences that display high specificity for target proteins. *Glycobiology*. 2014. Vol. 24. No. 12. P. 1323-1333. doi: 10.1093/glycob/cwu077.
11. Tataru Y., Kakizaki I., Suto S., Ishioka H., Negishi M., Endo M. Chondroitin sulfate cluster of epiphyseal cartilage defines binding specificity to collagen. *Glycobiology*. 2015. Vol. 25. No. 5. P. 557-569. doi: 10.1093/glycob/cwu186.
12. Максименко А.В. Эффекты гликозаминогликанов в сосудистых событиях. *Хим.-фарм. журн.* 2008. Т. 42. № 10. С. 3-13. // Maksimenko A.V. *Effekty glikozaminoglikanov v sosudistykh sobyitiyakh. Khim.-farm. zhurn.* 2008. T. 42. № 10. S. 3-13.
13. Максименко А.В., Турашев А.Д., Бибилашвили Р.Ш. Стратификация центров присоединения хондроитинсульфата к ферменту на 3D модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы и эффективный размер гликозаминогликановой оболочки модифицированного белка. *Биохимия*. 2015. Т. 80. № 3. С. 348-357. // Maksimenko A.V., Turashev A.D., Bibilashvili R.Sh. *Stratifikatsiya tsentrov prisoedineniya khondroitinsulfata k fermentu na 3D modeli bychey testikulyarnoy gialuronidazy i effektivnyy razmer glikozaminoglikanovoy obolochki modifitsirovannogo belka. Biokhimiya*. 2015. T. 80. № 3. S. 348-357.
14. Турашев А.Д., Тищенко Е.Г., Максименко А.В. Неферментативное гликозилирование нативной и модифицированной хондроитинсульфатом гиалуронидазы дисахаридами. *Молек. медицина*. 2009. № 6. С. 50-55. // Turashev A.D., Tishchenko Ye.G., Maksimenko A.V. *Nefermentativnoe glikozilirovanie nativnoy i modifitsirovannoy khondroitinsulfatom gialuronidazy disaharidami. Molek. meditsina*. 2009. № 6. S. 50-55.
15. Maksimenko A., Turashev A., Fedorovich A., Rogoza A., Tishchenko E.G. Hyaluronidase proof for endothelial glycocalyx as partaker of microcirculation disturbances. *J. Life Sci.* 2013. Vol. 7. No. 2. P. 171-188.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДИКИ ИЗМЕРЕНИЯ ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ТАНДЕМНЫХ СТЕНОЗОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, ПРИМЕР КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ)

Синьков М.А., Кочергин Н.А., Ваккосов К.М., Богданов О.Ю., Ганюков В.И.

ФГБНУ НИИ «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

POSSIBILITIES TECHNIQUES OF MEASUREMENT OF FRACTIONAL FLOWRESERVE IN DETERMINING THE HEMODYNAMIC SIGNIFICANCE OF THE TANDEM CORONARY LESIONS (REVIEW OF THE LITERATURE, AN EXAMPLE OF CLINICAL USE)

Sinkov M., Kotchergin N., Vakkosov K., Bogdanov O., Ganyukov V.

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

АННОТАЦИЯ

В статье рассмотрены возможности использования и методология измерения фракционного резерва кровотока при определении гемодинамической значимости тандемного поражения коронарных артерий. Представлены два клинических случая использования данной методики у больных с хроническими формами ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: фракционный резерв кровотока, ишемическая болезнь сердца, тандемные стенозы коронарных артерий.

SUMMARY

The article discusses the possibility of using fractional flow reserve measurement and methodology in determining the hemodynamic significance of coronary lesion tandem. Aretwocases of clinical use of this technique in patients with chronic ischemic heart disease.

Key words: fractional flowreserve, coronary artery disease, coronary arterie standem coronary lesions.

Сведения об авторах

Кочергин Никита Александрович	научный сотрудник, лаборатория интервенционных методов диагностики и лечения ФГБНУ НИИ «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Ваккосов Камолиддин Мухаммедович	аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБНУ НИИ «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Богданов Олег Юрьевич	врач анестезиолог-реаниматолог, отделение рентгено-хирургических методов диагностики и лечения ФГБНУ НИИ «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Ганюков Владимир Иванович	д.м.н., заведующий лабораторией интервенционных методов диагностик и лечения ФГБНУ НИИ «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Ответственный за связь с редакцией: Синьков Максим Алексеевич	к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, отделение рентгено-хирургических методов диагностики и лечения ФГБНУ НИИ «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: fox2you@mail.ru, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Обзор литературы

В настоящее время, согласно действующим рекомендациям по лечению больных хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС), только наличие верифицированной ишемии миокарда является показанием к проведению коронарной реваскуляризации [1, 2]. Но в повседневной клинической практике определить гемодинамическую значимость стеноза коронарной артерии, только на основании ангиографических данных, не всегда представляется возможным.

Показатель фракционный резерв кровотока (ФРК) считается "золотым стандартом" для определения ишемии миокарда, относящейся к конкретному стенозу коронарной артерии. Клиническая польза лечения больных ИБС, тактика лечения которых основывалась на измерении ФРК, являются более убедительными, по сравнению с больными у которых показания к реваскуляризации миокарда определялись только по данным коронарной ангиографии. На основании имеющихся клинических данных и современных рекомендаций по реваскуляризации миокарда, измерение ФРК показано всем пациентам со стенозами 50-70% в коронарных артериях, когда функциональной информации полученной при не инвазивных тестах недостаточно. Кроме того, у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, ЧКВ под контролем измерения ФРК – позволяет улучшить прогноз, независимо от имеющихся данных не инвазивного функционального тестирования [3].

При наличии нескольких последовательных стенозов, клиническая значимость измерения ФРК сохраняется только при оценке их совокупности, по всей длине целевой артерии [4, 5]. При такой анатомии коронарного поражения, дистальный стеноз ограничивает коронарный кровоток в проксимальном сегменте, тем самым маскируя истинную тяжесть поражения. Показатель ФРК для проксимального поражения искажается при наличии дистального поражения, и, напротив, данные при измерении дистального стеноза искажены ввиду изменений кровотока вследствие наличия проксимального поражения. ФРК для каждого из серии стенозов может быть рассчитан изолированно посредством измерения проксимального давления в аорте (Pa), давления дистальнее стеноза (Pd), давления между двумя стенозами (Pm) и измерения давления заклинивания коронарных артерий в условиях достигнутой гиперемии миокарда [6]. Но с практической точки зрения для использования вышеописанной методики могут быть некоторые ограничения, вызванные тем, что давление заклинивания может быть измерено лишь при окклюзии коронарной артерии баллоном.

Следует подчеркнуть, что подобная методика измерения применима для серии поражений в коронарных артериях, без боковых ветвей, при которых создаются условия для низкого периферического сопротивления.

Другим подходом к решению проблемы по определению гемодинамической значимости последовательно расположенных двух и более стенозов является методика протяжки датчика измерения ФРК от дистального к проксимальному стенозу на высоте гиперемии миокарда. При этом, в точке наибольшего изменения интракоронарного давления и будет находиться искомый целевой стеноз [7]. В исследовании Kim HL et al. (131 пациент) данная методика использовалась в качестве вспомогательного метода при определении показаний

к реваскуляризации миокарда в группе пациентов с тандемными стенозами коронарных артерий.

В данном исследовании первым этапом выполняли стентирование поражения, которое имело наиболее высокий градиент давления. Второй стеноз из тандема стентировался в случае, если после устранения первого стеноза ФРК оставался клинически значимым. При этом, 61% случаев показания к реваскуляризации миокарда были пересмотрены на основании вновь полученных результатов измерения ФРК.

В отдаленном периоде наблюдения не зарегистрировано неблагоприятных событий, ассоциированных с отменой и/или отсрочкой вмешательства, что дает возможность рассматривать данный подход как эффективный и безопасный.

Таким образом, подход, предложенный Kim HL et al., более удобен для рутинного применения и не требует измерения давления заклинивания в коронарной артерии. Алгоритм проведения измерений по методике Kim HL представлен ниже:

1. Коронарный проводник с датчиком давления заводят-сявцелевойсосуд, дистальнее целевого поражения.
2. В состоянии максимальной гиперемии давление измеряется последовательно для каждого из поражений в отдельности, посредством протяжки катетера по направлению от дистального сегмента к устью артерии.
3. В первую очередь стентировается стеноз с более выраженным градиентом давления.
4. После проведения стентирования первого поражения методом протяжки катетера в условиях максимальной гиперемии выполнено измерение ФРК. И в случае, если второй стеноз остается ФРК-значимым, проводится вмешательство.

Несмотря на более простую методику определения гемодинамической значимости тандемных стенозов, предложенной Kim HL et al. в сравнении с методикой, основанной на измерении давления заклинивания в коронарной артерии, полностью решенной эту проблему обозначить в настоящее время нельзя. Так, например, в своей работе мы придерживаемся следующего подхода при выборе тактики эндоваскулярной реваскуляризации у больных с тандемным поражением коронарного русла. Можно выделить следующие ключевые моменты данной методики:

1. При наличии нескольких, тандемно расположенных, стенозов коронарных артерий в обязательном порядке выполняется измерение ФРК.
2. Если значение ФРК составляет меньше 0,80, то первым этапом проводим коррекцию наиболее выраженного стеноза.
3. Повторное измерение ФРК, при значении менее 0,80, то выполняем стентирование следующего наиболее выраженно-го стеноза с обязательным контролем значения ФРК.

Представленные два клинических примера иллюстрируют потенциальную возможность метода измерения ФРК для определения места локализации целевого поражения при наличии множественных последовательно расположенных «пограничных» стенозов коронарной артерии.

Клинический случай №1

Пациент «К» 60 лет, диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения ФК III, ПИКС (06.2015г.). ХСН I. Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. Сахарный диабет 2 типа (HbA1c < 7,5%).

Пациенту в плановом порядке выполнена коронарография, где выявлены стенозы ПНА на уровне проксимального (до 50%), среднего (до 60%) и дистального (80%) сегментов

(рис. 1). Выполнено измерение ФРК в дистальном сегменте ПНА, которое составило 0,50. Индукция гиперемии миокарда осуществлялась внутривенным введением аденозина в дозе 140 мкг/кг/мин в течении 2 минут [8]. Первым этапом был имплантирован стент с лекарственным покрытием (сиролимус) 2,0x15 мм в наиболее дистально расположенный сегмент целевой коронарной артерии. После этого значение ФРК в дистальном сегменте ПНА составило 0,70. Вторым этапом, были имплантированы внахлест два стента с лекарственным покрытием (сиролимус) 3,0x23 и 2,75x18 мм в проксимально расположенный стеноз ПНА, при этом значение ФРК дистальнее установленных стентов составило 0,91 (рис. 2).

После проведенного лечения у пациента произошло снижение функционального класса стенокардия до уровня ФК I. На 3-и сутки пациент выписан с улучшением домой.

Рис. 1. Стенозы ПНА на уровне проксимального (до 50%), среднего (до 60%) и дистального (80%) сегментов.

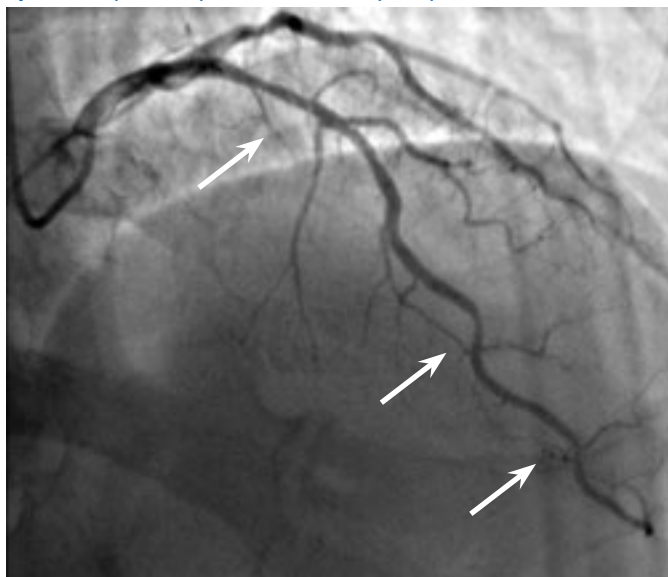
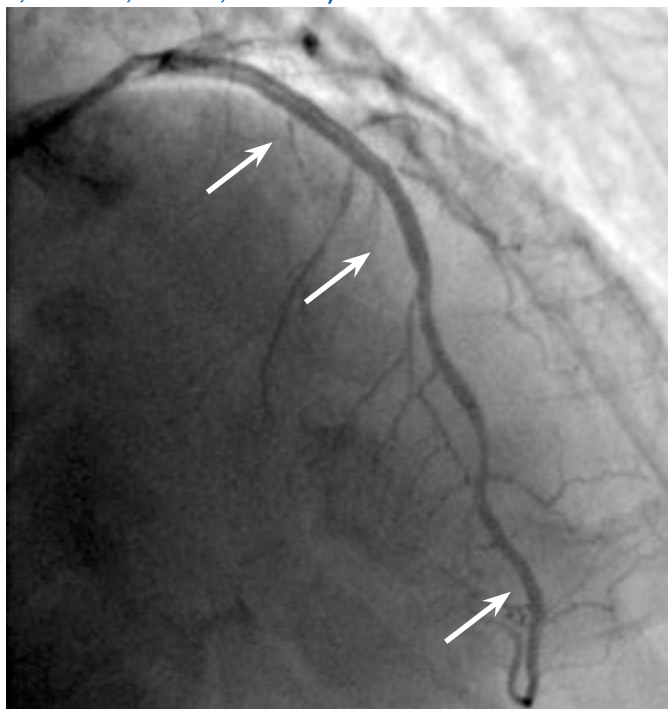


Рис. 2. Окончательный результат выполненного ЧКВ. Выполнена имплантация стентов на уровне дистального (Calipso 2,0x15 мм) и проксимального (Calipso 2,75x18 и 3,0x23 мм, внахлест) сегмента ПНА



Клинический случай №2

Пациент «Ф» 64 года, диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения ФК II. ХСН I. Гипертоническая болезнь III ст., риск 4.

При проведении плановой коронарографии у пациента выявлено однососудистое поражение венечных артерий сердца, стенозы ПНА на уровне проксимального (60%) и среднего (40%) сегментов (рис. 3). Значение ФРК дистальнее стенозов, на фоне гиперемии миокарда внутривенным введением аденозина в дозе 140 мкг/кг/мин, составило 0,78. Первым этапом выполнена коррекция проксимально расположенного стеноза с имплантацией стента с биорезорбируемым лекарственным покрытием (сиролимус) 3,5x12 мм. После этого значение ФРК в дистальных отделах составило 0,78 и было принято решение о имплантации стента с лекарственным покрытием (сиролимус) 3,0x18 мм на уровне стеноза расположенного в среднем сегменте целевой коронарной артерии (рис. 4). Конечный результат измерения ФРК составил 0,89.

Пациент был выписан с улучшением домой на 3-и сутки, функциональный класс стенокардии на момент выписки был не выше ФК II.

Рис. 3. Стенозы ПНА на уровне проксимального (60%) и среднего (40%) сегментов

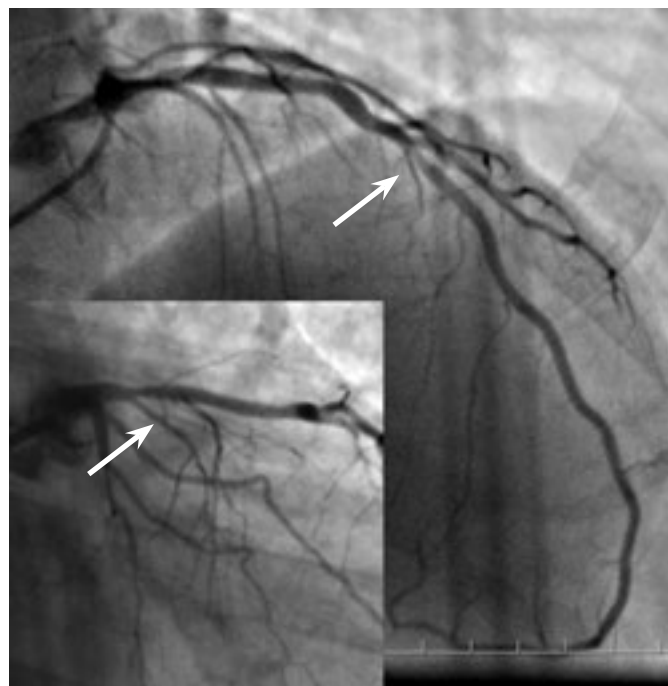
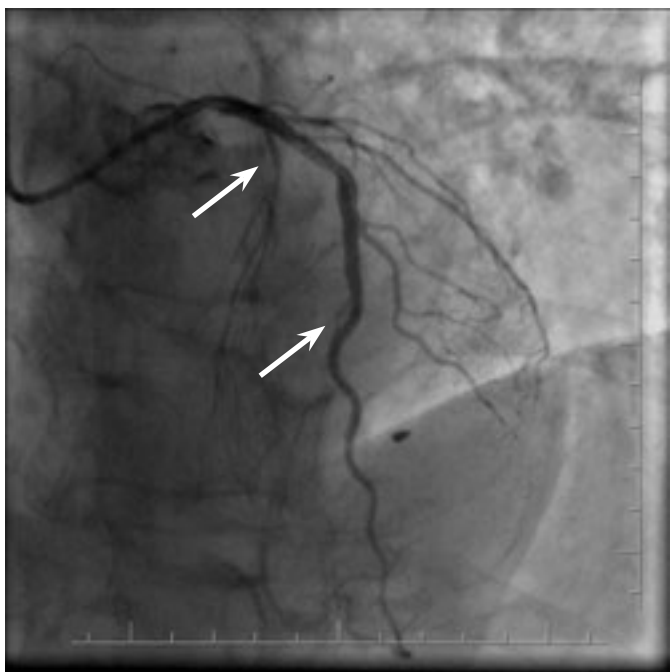


Рис. 4. Окончательный результат выполненного ЧКВ.
Выполнена имплантация стентов на уровне проксимального (Calipso 3,5x12 мм) и среднего (Calipso 3,0x18 мм) сегмента ПНА



Заключение

Таким образом, в настоящее время нет однозначного подхода в решении проблемы определения гемодинамической значимости каждого из стенозов коронарной артерии при их тандемном расположении. Было предложено и используются ряд решений этой проблемы, но доказательная база каждого подхода мала и не позволяет трактовать его как единственно правильный. Возможно, проведение рандомизированного сравнения с достаточной статистической мощностью позволит поставить точку в этом вопросе.

Список литературы

1. Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 31. – P. 2501-55.
2. Pijls N.H., Manoharan G. et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. P. 2105-11.
3. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B. et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 991-1001.
4. De Bruyne B., Pijls N.H. et al. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1840-1847.
5. Pijls N.H., De Bruyne B. et al. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: validation in humans // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 2371-2377.
6. De Bruyne B., Pijls N.H. et al. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1840-1847.
7. Kim H.L., Koo B.K., Nam C.W. Clinical and physiological outcomes of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with serial stenoses within one coronary artery // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2012. – Vol. 10. – P. 1013-8.
8. Иванов В.А. Внутрисосудистые методы исследования в интервенционной кардиологии / В.А. Иванов, М.Ю. Мовсисянц, И.В. Трунин. – 2008. // *Ivanov V.A. Vnutrisosudistye metody issledovaniya v interventsionnoy kardiologii / V.A. Ivanov, M.Yu. Movsesyants, I.V. Trunin.* – 2008.

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
Ноябрь 2016 г.			
Europe AF 2016	07-08.11.2016	London, Great Britain	https://www.europeaf.com/
AHA Scientific sessions	12-16.11.2016	New Orleans, Louisiana, USA	http://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/Meetings/ScientificSessions/UCM_316900_Scientific-Sessions.jsp
IX Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии 2016»	23-25.11.2016	Москва, Россия	http://cardioweb.ru/conferentions/item/677-ix-vserossijskij-forum-voprosy-neotlozhnoj-kardiologii-2016
Региональная научно-практическая конференция «Экстренная кардиология»	29-30.11.2016	Нижний Новгород, Россия	http://nzs-nn.ru
Декабрь 2016 г.			
VIII Всероссийская школа-семинар с международным участием «Врожденные пороки сердца в детском возрасте»	01.12.2016	Томск, Россия	ivp@cardio-tomsk.ru
Международный научно-практический форум «Российская неделя здравоохранения» 2016	05-09.12.2016	Москва, Россия	http://www.rnz-expo.ru

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
16th World Cardiology Congress	08-09.12.2016	Dubai, UAE	http://worldcardiology.conferenceseries.com/call-for-abstracts.php
Конгресс Общества Специалистов по Сердечной Недостаточности 2016	09-10.12.2016	Москва, Россия	http://congress.ossn.ru/events/kongress-serdechnaya-nedostatochnost-2016/
IV Всероссийский конгресс по лёгочной гипертензии	15-16.12.2016	Москва, Россия	http://cardioweb.ru/conferentions/item/678

Январь 2017 г.

10th International Conference on Acute Cardiac Care	15-17.01.2017	Tel Aviv, Israel	http://isas.co.il/cardiac-care2017/
---	---------------	------------------	---

Февраль 2017 г.

II научно-практическая конференция по коронарным осложнениям	Февраль 2017	Москва, Россия	http://cardioweb.ru/conferentions
VIII ежегодная научно-практическая конференция «Гибридная технологии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний»	06-07.02.2017	Москва, Россия	http://michs.info/ru/
The 3rd World Congress on Clinical Lipidology	10-12.02.2017	Brisbane, Australia	http://www.clinical-lipidology.com
4TS international conference	1-18.02.2017	Dubai, United Arab Emirates	http://4tsconference.com

ПРАВИЛА

направления, рецензирования и опубликования статей, направляемых в журнал «Кардиологический вестник»

«Кардиологический вестник» публикует статьи по всем проблемам заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями. В издании сделан акцент на новые возможности для современной диагностики и лечения важных аспектов сердечно-сосудистой патологии, необходимой для специализированной врачебной практики.

Редакция журнала «Кардиологический вестник» принимает к рассмотрению передовые и оригинальные статьи и материалы, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, отражающие новые научные взгляды, значимые результаты и достижения фундаментальных и теоретико-прикладных исследований в области кардиологии и смежных специальностей. Все представленные материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

1. ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1.1. Рукопись статьи должна быть представлена в электронном виде и на бумажном носителе, напечатанной в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, цвет – чёрный, размер шрифта – 14 через 1,5 интервала на одной стороне писчей бумаги размером А4 (210x297 мм) с полями 2 см со всех сторон текста.

1.2. Вся рукопись представляется в одном документе с соответствующим распределением в тексте таблиц, иллюстраций, рисунков и подписей к ним. Рекомендуются использовать только общепринятые сокращения и избегать англоязычных аббревиатур.

1.3. К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

1.4. Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы.

1.5. Статьи следует присылать по адресу: 121552 г. Москва, 3-я Черепковская, 15 а, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, и электронной почте: vestnik@cardioweb.ru

1.6. Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

2. ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

1) название статьи, которое должно быть информативным и д2.1. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

2.2. Целью рецензирования поступающих в редакцию журнала материалов (передовых статей, оригинальных статей, обзоров, лекций, описаний клинических и экспериментальных наблюдений и др.) является объективная оценка их содержания (целей, методов, полученных результатов и обсуждения их в свете современного состояния вопроса).

2.3. Статьи направляются на рецензию специалистам, занимающимся проблематикой, одноименной или близкой с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. Для проведения рецензирования

рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться как члены редакционной коллегии/редакционного совета журнала, так и внешние рецензенты – высококвалифицированные ученые и признанные специалисты, обладающие профессиональными знаниями и опытом работы по тематике рецензируемых материалов, и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. В случае если статья касается широкого спектра вопросов, рецензирование осуществляется большим числом рецензентов, чем один.

2.4. Рецензию рецензенты направляют в редакцию журнала, и она рассматривается на очередном заседании редакционной коллегии с принятием решений: а) о целесообразности публикации статьи; б) об отказе в публикации статьи, мотивированном на основе заключения рецензента либо на основе выводов членов редколлегии; в) о необходимости переработки (доработки) статьи в соответствии с замечаниями рецензента (рецензентов) и членов редакционной коллегии.

2.5. Редакция направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

2.6. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

2.7. Статьи, получившие положительный отзыв рецензента (рецензентов) и принятые к печати решением редакционной коллегии, включаются в состав очередного выпуска журнала и направляются в издательство, выпускающее журнал.

3. ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

3.1. Общие правила

Титульный лист (всё на русском и английском языках) должен содержать:

1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;

2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, учёное звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);

3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;

4) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

Резюме (на русском и английском языках) должно быть структурированным:

а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объём резюме должен быть не более 200-250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

Текст

Объём оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3-4 страниц. Объём лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

3.2. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру

Введение. В нём формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведённые в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию её в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

Библиография (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

3.3. Порядок составления списка литературы:

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка даётся на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через две косых линии – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала через две косые приводятся сокращённое название журнала, через точку – год издания, затем том и номер отечественного журнала (между ними запятая), после точки номер первой и последней (через дефис) страницы.

3.4. Примеры оформления пристатейной литературы:

Статья в журнале

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царёва Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив 2014; 9:4–23.
2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17. P. 1694–1702.
3. Davis L., Angus R.M., Calverley M.A. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 1999. Vol. 354, N 15. P. 456–460.

Книги и монографии

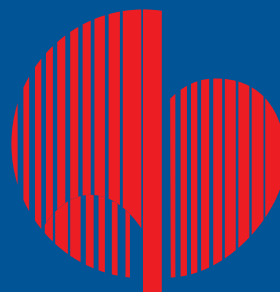
1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998.
2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. 234 с.

Глава в книге или монографии

1. Ноздрачёв А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8-89.
2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465-478.

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ



Достижения современной кардиологии

Всероссийская
научно-практическая конференция
(57 ежегодная сессия РКНПК)

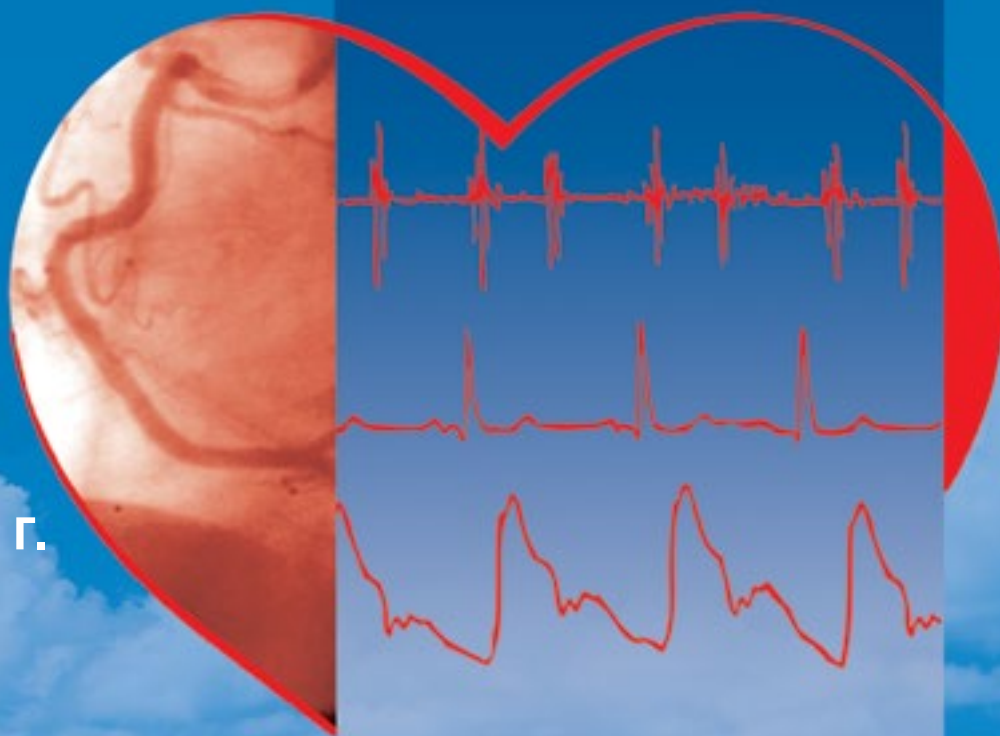
Приём тезисов
до 15 апреля 2017 г.
на сайте
www.cardioweb.ru

31 мая - 1 июня 2017 г.
г. Москва

Место проведения: г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ

Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,
e-mail: congress@cardioweb.ru

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru





НОВОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АД

**РАННЕЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**
ЗНАЧИМЫЙ ЭФФЕКТ
УЖЕ НА 2-й НЕДЕЛЕ
ТЕРАПИИ¹⁻⁵

**ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ***
В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁵

**СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД**
В ТЕЧЕНИЕ
24 ЧАСОВ¹⁻⁵


эдарби®
азилсартана медоксомил
40 мг • 80 мг таблетки

УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**

*Валсартан, кандесартан, оломесартан.

**Уверенное превосходство в снижении клинического и среднесуточного АД по сравнению с препаратами валсартан и оломесартан^{2,3}.

Информация для специалистов здравоохранения

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата.
2. Bakris G., et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13(2): 81–8.
3. Sica D., et al. J Clin Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467–472.
4. White W., et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413–20.
5. Rakugi H., et al. Hypertens Res. 2012; 35(5): 552–8.

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название: Эдарби®, **МНН или группировочное название:** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма:** таблетки. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный приём алискирена у пациентов с сахарным диабетом; возраст до 18 лет; тяжёлые нарушения функции печени. **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приёма очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отёки. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. **С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность; почечная недостаточность тяжёлой степени; двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови, а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм, гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. Если у вас одно из перечисленных заболеваний, перед приёмом Эдарби® обязательно проконсультируйтесь с врачом.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.



... мгновения, проведенные с близкими — это счастье неповторимых эмоций...



ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН

КРЕСТОР

ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

Крестор® — единственный* статин, доказавший снижение общей смертности в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний¹



*По данным исследований статинов по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (JUPITER, WOSCOPS, ASCOT-LLA) 'Ridker P et al. N Eng J Med 2008; 359: 2195-2207. Имеются противопоказания. Ознакомьтесь с инструкцией. Информация предназначена для медицинских работников. ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», 125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru CRE 879516.011 14/09/2015

ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения Регистрационный номер: П N015644/01 Состав Каждая таблетка содержит активного вещества: розувастатина 10, 20 или 40 мг в виде розувастатина кальция. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА редуктазы ингибитор. **Терапевтический эффект** развивается в течение одной недели после начала терапии препаратом Крестор®, через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** * Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. * Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. * Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. * Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. * Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: * повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сывороточной крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин.)* миопатия * одновременный прием циклоспорина * у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции * пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений * непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Для таблеток 40 мг: * повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сывороточной крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин.)* миопатия * одновременный прием циклоспорина * у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции * заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сывороточной крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: * почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин)* гипотиреоз * личный или семейный анамнез мышечных заболеваний * миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе * чрезмерное употребление алкоголя * состояние пациентов азиатской расы * непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу) **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Внутри, не разжевывая и не измельчая таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат может назначаться в любое время суток независимо от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза для пациентов, не начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата Крестор® 1 раз в сутки. Пожилые пациенты: Не требуется коррекции дозы. Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монгольской расы составляет 5 мг. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом цитохромом P450. **СРОК ГОДНОСТИ** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. КРЕСТОР — товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека. ©ASTRAZENECA 2010

