

ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России

Издательство «Медиа Сфера»

«Кардиологический вестник» — научно-практический рецензируемый журнал. Выходит 4 раза в год.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238 Москва, а/я 54, «Медиа Сфера»
Отдел рекламы:
Тел.: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки:
Тел.: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

121552, Москва, 3-я Черепковская, 15а
Тел.: +7-495-414-72-77
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik

Адрес для подачи статей
http://www.cochrane.ru

Сотрудники редакции:

А.Л. Комаров (научный редактор)
Тел.: +7-495-414-72-77
Л.Б. Круглый

Оригинал-макет изготовлен
Издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, Е.Л. Коган
Корректоры: В.Ю. Глазунова, И.В. Корягина

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

Индексы по каталогу ООО «Агентство «Книга-Сервис»:

29573 — на год, 38935 — на полугодие,
АО «Агентство «Роспечать»:
80725 — на год, 80793 — на полугодие.

Подписано в печать ??
Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.
Усл. печ. л. ??
Заказ ??
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР».

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 14

№1·2019

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.А. Бойцов (Москва, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
И.Е. Чазова (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Р.С. Акчурин (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Е.В. Парфенова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.А. Скворцов (Москва, Россия) д.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.С. Галавич (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.
А.М. Караськов (Новосибирск, Россия), академик РАН, 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.
Е.В. Ошепкова (Москва, Россия), 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.
В.Н. Смирнов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.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.
Г.Г. Хубулава (Санкт-Петербург, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
В.П. Ширинский (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Federal State budget organization National
medical research center of cardiology
of the Ministry of healthcare
of the Russian Federation

Russian Cardiology Bulletin

№4' 2018

Vol. XIII

Journal is indexed in RSCI (Russian
Science Citation Index), Web of Science
(Russian Science Citation Index — RSCI),
Ulrich's Periodicals Directory, Google
Scholar.

MEDIA SPHERA Publishing Group:

Dmitrovskoe sh. 46-2, Moscow,
127238 Russia
Tel. +7 (495) 482 4329
Fax: +7 (495) 482 4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Correspondence address:

Moscow, P.O. Box 54, 127238 Russia
Media Sphera
Advertising department: +7 (495) 482 0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription department:
+7 (495) 482 5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Address of the editorial office:

121552, Russian Federation, Moscow
3rd Cherepkovskaya, 15a
Phone: +7-495-414-72-77

A.L. Komarov (scientific editor)

L.B. Krougly

e-mail: vestnik@cardioweb.ru
<https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik>

Russian Cardiology Bulletin

Vol. 14

№1 • 2019

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Moscow, Russia)
I.E. Chazova (Moscow, Russia)
R.S. Akchurin (Moscow, Russia)
E.V. Parfenova (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonechnikov (Moscow, Russia)
A.A. Skvortsov (Moscow, Russia)

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)
A.S. Galyavich (Kazan, Russia)
S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)
G.G. Hubulava (Saint-Petersburg, Russia)
V.I. Kapelko (Moscow, Russia)
A.M. Karaskov (Novosibirsk, Russia)
R.S. Karpov (Tomsk, Russia)
Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)
V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)
I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)
E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)
L.V. Rozenshtaukh (Moscow, Russia)
A.N. Samko (Moscow, Russia)
V.B. Sergienko (Moscow, Russia)
V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)
V.N. Smirnov (Moscow, Russia)
S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)
S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)
V.N. Titov (Moscow, Russia)
V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia), V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan),
O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia), P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, 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), S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia),
A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Капелько В.И.

Механизмы компенсации функции сердца при остром и хроническом развитии кардиомиопатии

4

LEADING ARTICLE

Kapelko V.I.

Compensatory mechanisms of cardiac function at acute and chronic development of the cardiomyopathy

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Логинова А.И., Крощачева Е.С., Майков Е.Б., Балахоннова Т.В.
Венозные тромбозы после катетерных абляций. Особенности диагностики, эффективность и безопасность различных режимов антикоагулянтной терапии

12

REVIEW ARTICLES

Loginova A.I., Kropacheva E.S., Maykov E.B., Balakhonova T.V.
Venous thrombosis after catheter ablation. Features of diagnostics, efficacy and safety of different regimens of anticoagulant therapy

Фролов А.В., Загородников Н.И.

Кардиопротективная роль артериальных кондуитов

18

Frolov A.V., Zagorodnikov N.I.

Cardioprotective role of arterial conduits

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Крощачева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П.

Прогностическая значимость индекса SAME-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении недостижения целевого уровня антикоагуляции и риска развития тромботических событий у больных, получающих терапию варфарином (результаты проспективного 10-летнего наблюдения)

23

ORIGINAL ARTICLES

Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A., Dobrovolsky A.B., Panchenko E.P.

Prognostic value of the SAME-TT₂R₂ index and Charlson Comorbidity Index for the non-target anticoagulation and risk of thrombotic events in warfarin-treated patients (results of 10-years prospective study)

Арутюнян Г.К., Жукова Н.С., Меркулов Е.В., Проваторов С.И., Терещенко А.С., Огнерубов Д.В., Емельянов П.Г., Нозадзе Д.Н., Самко А.Н.

Отдаленные результаты стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца с использованием различных типов стентов с антипролиферативным покрытием

33

Arutyunyan G.K., Zhukova N.S., Merkulov E.V., Provatorov S.I., Tereshchenko A.S., Ognerubov D.V., Emel'yanov P.G., Nozadze D.N., Samko A.N.

Long-term results of stenting unprotected left main of the left coronary artery in patients with a stable ischemic heart disease using different types of stents with antiproliferative coating

Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Архипова О.А., Юрасова Е.С., Саидова М.А., Мартынюк Т.В.

Пространственный угол QRS-T и электрокардиографический желудочковый градиент при разных формах прекапиллярной легочной гипертензии

40

Sakhnova T.A., Blinova E.V., Arkhipova O.A., Yurasova E.S., Saidova M.A., Martyniuk T.V.

Spatial QRS-T angle and electrocardiographic ventricular gradient in different forms of pre-capillary pulmonary hypertension

Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Жабина Е.С., Овечкина М.А., Алексеева Д.Ю., Жданова О.Н.

Оценка эффективности различных способов лечения желудочковой аритмии

46

Treshkur T.V., Tulintseva T.E., Zhabina E.S., Ovechkina M.A., Alekseeva D. Yu., Zhdanova O.N.

Efficacy evaluation of various treatment options of ventricular arrhythmias

Магамедкеримова Ф.А., Иванцов Е.Н., Хасанов Н.Р.

Связь rs699947 полиморфизма в гене VEGF-A с развитием сердечно-сосудистых осложнений в течение 1 года у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Результаты проспективного исследования

54

Magamedkerimova F.A., Ivantsov E.N., Khasanov N.R.

The association between rs699947 polymorphism of VEGF-A gene with the development of cardiovascular complications within 1 year after myocardial infarction with ST elevation. The results of a prospective study

Курбанов С.К., Власова Э.Е., Саличкин Д.В., Майоров Г.Б., Галютдинов Д.М., Васильев В.П., Ширяев А.А., Акчурин Р.С.

Госпитальные и годичные результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий

60

Kurbanov S.K., Vlasova E.E., Salichkin D.V., Mayorov G.B., Galyautdinov D.M., Vasiliev V.P., Shiryaev A.A., Akchurin R.S.

In-hospital and one-year outcomes after coronary artery bypass grafting in patients with diffuse coronary artery disease

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Алексеева И.А., Тюрина А.В., Ежов М.В.

Вазоспастическая стенокардия у пациента с перенесенным инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, «MINOCA»

67

CLINICAL CASE

Alekseeva I.A., Tyurina A.V., Ezhov M.V.

Vasospastic angina in a patient with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, «MINOCA»

НЕКРОЛОГ

Руда Михаил Яковлевич

75

OBITUARY

Ruda Mihail Yakovlevich

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

76

INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

78

INSTRUCTION FOR AUTHORS

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2019140114>

Механизмы компенсации функции сердца при остром и хроническом развитии кардиомиопатии

В.И. КАПЕЛЬКО

Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Механизм развития кардиомиопатии и используемые организмом факторы компенсации остаются еще во многом не ясными. Цель обзора — сравнить динамику развития и компенсаторные факторы при быстром и медленном развитии кардиомиопатии, возникающей вследствие повреждения метаболизма кардиомиоцитов. В обзоре кратко рассмотрены механизмы компенсации при естественных нагрузках на сердце, а затем изложены результаты работ лаборатории с привлечением данных других авторов. Моделью быстрого развития кардиомиопатии служило повреждение кардиомиоцитов изопроterenолом, вызывающим множественные микронекрозы миокарда, а моделью медленного развития — длительное введение эффективного антиопухолевого антибиотика доxorубина. Несмотря на различный характер повреждения, сократительная функция сердца при обеих моделях имела сходные черты: 1) диастолическая дисфункция возникла при меньших дозах препаратов, а при их увеличении развивалась систолическая дисфункция; 2) происходило снижение периферического сопротивления, что облегчало выброс; 3) повышалась упругость миокарда, облегчающая развитие давления; 4) замедлялось расслабление миокарда, удлиняющее активное состояние миофибрилл. Таким образом, в миокарде мобилизуются факторы, облегчающие развитие давления, а в системе кровообращения — снижение сопротивления выбросу. При систолической дисфункции мобилизация этих факторов выражена в большей степени, раньше наступает декомпенсация в виде дилатации левого желудочка. Остановка прогрессирования кардиомиопатии на стадии диастолической дисфункции представляет актуальную задачу современной кардиологии.

Ключевые слова: изопроterenол, доxorубин, сократимость, расслабимость миокарда, диастолическая дисфункция, систолическая дисфункция.

Compensatory mechanisms of cardiac function at acute and chronic development of the cardiomyopathy

V.I. KAPELKO

Institute of Experimental Cardiology of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

The mechanism of cardiomyopathy development and the factors of compensation used by the organism are still largely unclear. The purpose of the review is to compare compensatory factors in acute and chronic development of cardiomyopathy due to impaired metabolism of cardiomyocytes. Compensatory mechanisms in natural cardiac loads and the results of laboratory's work with the involvement of other authors are reviewed in the article. Acute cardiomyopathy model was presented as cardiomyocytes damage by isoproterenol followed by multiple myocardial necrosis while the model of slow development — by prolonged administration of doxorubicin. Myocardial contractility had similar features in both models despite different injury: 1) diastolic dysfunction occurred at lower doses of the drugs, higher doses were followed by systolic dysfunction; 2) peripheral resistance decreased that facilitated cardiac output; 3) myocardial elasticity increased that facilitates development of pressure; 4) myocardial relaxation retardation prolonging the active state of myofibrils. Thus, factors facilitating the development of pressure are mobilized in the myocardium on the background of reduced peripheral resistance. These factors are more pronounced in systolic dysfunction and decompensation with left ventricular dilatation occurs earlier. Prevention of further development of cardiomyopathy at the stage of diastolic dysfunction is an actual objective of modern cardiology.

Keywords: isoproterenol, doxorubicin, contractility, myocardial relaxation, diastolic dysfunction, systolic dysfunction.

Сведения об авторе:

Капелько Валерий Игнатьевич — проф., главный научный сотрудник Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: valk69@yandex.ru; тел.: +7(915)185-6032; <https://orcid.org/0000-0003-3096-7434>

Насосная функция сердца в организме приспособлена для удовлетворения потребности органов и тканей в питательных веществах и кислороде. При этом функция кардиомиоцитов определяется главным образом величиной нагрузки, зависящей от артериального сопротивле-

ния. Эту нагрузку часто называют «постнагрузкой» (термин заимствован из англоязычной литературы — afterload). При изменении нагрузки, чаще всего связанной с физической работой, минутный объем крови и, соответственно, деятельность сердца приспособляются к изменившемуся запросу мышц и органов на кислород и суб-

© В.И. Капелько, 2019

страты окисления. Это происходит благодаря эволюционно отобраным механизмам компенсации: феномену Анрепа, механизму Старлинга и, при необходимости, симпатической стимуляции бета-адренорецепторов миокарда. Внезапное и эпизодическое повышение нагрузки, например при гипертоническом кризе, преодолевается сердцем с сохранением прежнего минутного объема (феномен Анрепа). В механизме адаптации участвуют как чисто гемодинамические факторы, автоматически меняющие нагрузку на сердце, так и тканевые факторы, которые во многом определяют, каков будет исход компенсации. Тканевые факторы фактически идентичны тем, которые отвечают за адаптацию клеток, тканей, органов к изменившимся условиям деятельности.

Адаптация при длительном повышении функциональной нагрузки

Начало исследования адаптации сердца к изменившейся нагрузке было положено трудами Ф.З. Меерсона (1958—1970 гг.) на модели гиперфункции сердца, вызванной внезапным сужением аорты, у кроликов. Вкратце они основаны на постулате, согласно которому всякое длительное увеличение нагрузки должно сопровождаться соответствующей активацией генетического аппарата клеток [1]. Именно синтез новых структурных компонентов кардиомиоцитов — миофибрилл, саркоплазматического ретикулума, митохондрий — способен устойчиво повысить уровень сократительной функции каждого кардиомиоцита. Ф.З. Меерсон выделил стадии приспособительной реакции, которая характерна не только для сердца, но и для любого органа в условиях повышенной нагрузки [2, 3].

В первой стадии, которую он назвал аварийной, происходит максимальная мобилизация функционального резерва клеток. Текущее энергообеспечение миокарда является недостаточным для столь интенсивной функции, снижается уровень макроэргических фосфатов, фосфокреатина и АТФ, поэтому максимальный уровень функции длительное время поддерживать не может. Уже на этой стадии начинается активация генетического аппарата клеток, которая наблюдается и на изолированном сердце, а следовательно, не требует участия нервной системы. Вторая, переходная, стадия занимает несколько суток и характеризуется возрастанием синтеза всех клеточных структур, в том числе митохондрий. Масса сердца за 5 сут может вырасти на 80%, а систолическое давление — до 240 мм рт.ст. В результате выросшая нагрузка распределяется среди увеличенного числа исполнительных структур (миофибрилл); одновременно возрастает скорость окислительного фосфорилирования. Таким образом, уровень нагрузки на единицу массы миокарда приближается к нормальному. Третья, устойчивая, стадия характеризуется нормализацией функции органа и его энергообеспечения. При этом активность генетического аппарата остается повышенной, поскольку необходимо обеспечивать обновление возросшего количества внутриклеточных структур, и это находит свое выражение в полиплоидизации ядер кардиомиоцитов. Число хромосомных наборов в ядрах, составляющее в кардиомиоцитах здорового человека в среднем 2—4, увеличивается соответственно степени гипертрофии и может достигать 8 [3]. Компенсаторное значение полиплоидизации обусловлено тем, что она обеспечивает увеличение количества структурных генов, с которых транскрибируются информационные РНК, являющиеся матрицей для синтеза мембранных, митохондриальных и сократительных белков.

Компенсация может быть достаточно устойчивой, если клетки не подвергаются дополнительным воздействиям или не повреждаются как-либо иначе. При этом требуемое новое повышение активности генетического аппарата может превзойти его возможности, и тогда возросший уровень функции миокарда не получит должного энергообеспечения. В результате начинается стадия изнашивания, из-за нарушенного обновления происходит гибель клеточных органелл и самих клеток, которые замещаются соединительной тканью, развивается кардиосклероз. В этой стадии адаптационная реакция превращается в патологическую, возникает болезнь [3].

Если же уровень нагрузки в целом колеблется незначительно и дополнительные повреждающие факторы отсутствуют, стадия устойчивой компенсации может быть длительной. При этом функция клеток приобретает новые характеристики. Установлено, что сердца животных, адаптированных к физическим нагрузкам или высотной гипоксии, потребляют на треть меньше кислорода в расчете на единицу работы [3]. Это характеризует экономичность их деятельности. Напротив, при выраженной компенсаторной гипертрофии сердца эффективность преобразования энергии снижена. Важное различие между этими адаптационными процессами состоит в интенсивности их воздействия. При внезапно возникающей компенсаторной гиперфункции сердца генетическому аппарату необходимо срочно обеспечить высокий уровень функционирования клетки. Физические же нагрузки или высотная гипоксия характеризуются периодичностью: периоды умеренно повышенной нагрузки чередуются с периодами относительного физиологического покоя, во время которых процессы регуляторного синтеза могут быть хорошо сбалансированы. В результате деятельность митохондрий оптимизируется, и эффективность использования кислорода повышается. В условиях постепенно развивающегося клапанного порока, например при стенозе митрального отверстия, нагрузка на правый желудочек возрастает постепенно, что позволяет генетическому аппарату клеток постепенно увеличить количество необходимых клеточных структур и тем самым обеспечить соответствующую адаптацию. При такой форме компенсации правый желудочек за счет необходимого прироста массы может развивать давление выше 100 мм рт.ст. и поддерживать нужный уровень кровотока через легкие без явлений декомпенсации.

Адаптация сердца к повышенной нагрузке при физической работе протекает менее остро, но механизмы компенсации остаются прежними. Если повышение артериального давления (АД) является временным, что бывает при периодических умеренных нагрузках, масса сердца может оставаться неизменной. В такой адаптации основные изменения происходят в системе транспорта и утилизации кислорода — возрастает дыхательная емкость легких, повышается содержание гемоглобина, увеличивается плотность капиллярной сети и масса митохондрий в сердечной и скелетных мышцах, возрастает активность ферментов цикла Кребса. У бегунов-стайеров и марафонцев эти изменения сочетаются с уменьшением массы тела, что позволяет еще больше увеличить приток кислорода именно к работающим мышцам. В видах спорта, сочетающихся со значительным подъемом тяжести, например у штангистов и борцов, повышенное АД является фактором, стимулирующим рост массы сердца, возникает гипертрофия. Более детально механизмы компенсации при физических нагрузках изложены в обзоре [4].

Адаптация к высотной гипоксии имеет много общего с адаптацией к физическим нагрузкам. В условиях гипоксии возрастает легочная вентиляция, повышается содержание гемоглобина, увеличивается плотность капиллярной сети и масса митохондрий в сердечной и скелетных мышцах, возрастает активность ферментов цикла Кребса. Такие изменения, повышающие минутный объем сердца, обеспечивают организму устойчивую работу в условиях среднегорья или при периодическом кратковременном действии более глубокой гипоксии. На основе этих данных Минздравом СССР в 1973 г. было принято решение рекомендовать гипоксические тренировки в барокамере для людей. Эта рекомендация была реализована в Оренбурге. Впоследствии был разработан менее затратный способ — периодическое вдыхание газовой смеси с пониженным содержанием кислорода. При постоянном пребывании в условиях высокогорья мобилизуются более затратные механизмы компенсации: повышается давление в малом круге, развивается гипертрофия правого желудочка, также уменьшается масса тела. Все это ограничивает максимальную физическую работоспособность. Более детально механизмы компенсации при адаптации к высотной гипоксии изложены в обзоре [5].

Компенсация при повреждении метаболизма кардиомиоцитов

Однако совершенно иная ситуация возникает при повреждении метаболизма кардиомиоцитов при неизменном уровне нагрузки. В этом случае включается аварийная защита клетки. Она запрограммирована на выживание, а оно возможно при сохранении некоего запаса энергии в виде адениннуклеотидов, фосфокреатина и гликогена. Поэтому, как только расход энергии становится больше, чем ее синтез, немедленно включается защитный механизм в виде ослабления или прекращения сокращений — основного энергозатратного процесса кардиомиоцитов. При этом возбудимость миокарда сохраняется еще в течение длительного времени, так как этот процесс требует очень небольших затрат энергии для поддержания работы мембранных ионных насосов.

Ослабление сократительной способности миокарда в таких случаях получило название «кардиомиопатия». Поскольку в большинстве случаев причина ее оставалась неясной — отсутствовали клапанные пороки и хроническая ишемия миокарда, кардиомиопатией стали называть патологию миокарда неизвестной этиологии. Этот термин, возникший на рубеже 70—80-х гг. прошлого столетия, укоренился в кардиологии. Но в дальнейшем, когда стала выясняться этиология заболевания, например вследствие воздействия мощного антиопухолевого антибиотика ДОКа, избыточного количества алкоголя или пестицидов, обнаружения генетически обусловленной кардиомиопатии у людей, а также генетической кардиомиопатии у золотистых хомячков, таурин-дефицитной кардиомиопатии у кошек или кардиомиопатии у собак, вызванной высокой частотой в течение 3 нед, термин «кардиомиопатия» стал конкретизироваться [6].

В последние годы наша лаборатория сосредоточилась на изучении двух видов кардиомиопатии, возникающей при воздействии изопротеренола (ИЗО) или доксорубина (ДОК). Различие между ними состоит в скорости и характере повреждения кардиомиоцитов. ИЗО, синтетический катехоламин, быстро вызывает микронекрозы миокарда с последующим замещением этих участков коллаге-

ном [7, 8], а ДОК связывается с кардиолипином митохондрий и нарушает их функцию, а также функцию многих мембранных ферментов [9]. Данный обзор посвящен сопоставлению изменений структуры и сократительной функции миокарда при этих двух формах кардиомиопатии. Все манипуляции с лабораторными животными производились в соответствии с требованиями этического комитета ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ и принципами национального стандарта ГОСТП 53434—2009.

Изопротереноловая кардиомиопатия

Работы G. Rona и M. Veznak в 1959—1962 гг. показали, что двукратная инъекция ИЗО крысам с разрывом в сутки вызывает множественные микронекрозы миокарда и нарушение сократительной функции сердца [7]. Эти изменения были дозозависимы [10] — в диапазоне 85—340 мг/кг нарастало конечное диастолическое давление и объем левого желудочка (ЛЖ). Дальнейшие работы по ИЗО можно разделить на три периода — ранний (2 ч — 3 сут), средний (7—14 дней) и поздний (3—4 нед).

Действие ИЗО развивалось немедленно — после инъекции 100 мг/кг уже через 10 мин из-за очень высокой частоты сокращений систолическое давление в ЛЖ падало почти вдвое, но постепенно восстанавливалось в пределах 2 ч [11]. В наших опытах через 2 ч после введения ИЗО в дозе 50 мг/кг мы наблюдали гибель части кардиомиоцитов, контрактуру миофибрилл, отек межклеточного пространства, происходило достоверное снижение содержания белков цитоскелета — винкулина, тубулина и фибронектина — на 27—29% [8]. Также в наших опытах через 3 дня после применения ИЗО в дозе 85 мг/кг дважды при эхокардиографическом исследовании было отмечено лишь снижение частоты сокращений с 449 ± 17 до 363 ± 14 уд/мин ($p < 0,02$), в то время как фракция выброса оставалась нормальной [12]. Однако при катетеризации ЛЖ также через 3 дня при повышенной частоте сокращений было отмечено уменьшение объема ЛЖ, но наступающая брадикардия позволила нормализовать его через 7 дней [13]. Разница, вероятно, могла быть обусловлена тем, что авторы вводили ИЗО постепенно — в дозировке 1,2 мг/кг в день, и при этом еще не наступила десенситизация адренорецепторов. Но уже в этот период отмечено замедление расслабления, и это сопровождалось сниженной экспрессией Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума и фосфоламбана.

Через 7—10 дней наблюдали гипертрофию сердца [11, 13], сочетавшуюся с фиброзом, и снижение растяжимости миокарда [11] при неизменном развитии давления. Хроническое введение ИЗО мышам посредством осмотического микронасоса (0,3 мг/кг в день) в течение 13 дней не вызывало фиброза, но в 3 раза повышало содержание субэндокардиальной соединительной ткани [14]. Реакция на введение ИЗО была снижена по сравнению с введением до применения ИЗО, т.е. десенситизация адренорецепторов была устойчивой, и это сочеталось с устойчивой брадикардией [15]. Десенситизация бета-адренорецепторов была обусловлена уменьшением плотности бета-адренорецепторов и снижением активности аденилатциклазы примерно вдвое. В работе на мышках с оверэкспрессией субъединицы Gs белка (Gs alpha), участвующего в проведении симпатического сигнала, сочеталась с уменьшением фракции выброса с 70 до 50%, увеличением частоты сокращений с 656 до 722 уд/мин и частым развитием аритмий, т.е. признаками, характерными для дилатационной кардиомиопатии [16].

Таким образом, в раннем и среднем периоде действия ИЗО (до 2 нед) можно отметить последовательное включение нескольких компенсаторных механизмов: 1) десенситизация адренорецепторов, неизменно наступающая при чрезмерной их активации; 2) брадикардия, позволяющая удлинить диастолическую паузу и нормализовать наполнение ЛЖ; 3) гипертрофия, позволяющая заместить поврежденные микронекрозами участки миокарда; 4) фиброз, скрепляющий между собой интактные участки для облегчения развития давления. Вместе с тем в миокарде развиваются контрактура миофибрилл, повреждение белков цитоскелета и белков кальциевого транспорта, повышение диастолической упругости миокарда и замедление расслабления. Возникает сложная мозаика повреждающих и компенсаторных факторов.

В позднем периоде, через 3—4 нед, стабилизируются изменения, возникшие в ранних периодах — отмечают устойчивую гипертрофию миокарда, смертность растет с увеличением срока и является дозозависимой. Изменения кардиомиоцитов также прогрессируют — сниженный уровень белков цитоскелета сохранился через 3 нед и сочетался с измененной структурой миокарда [8]. В кардиомиоцитах наблюдали резкое уменьшение содержания гликогена, наличие гигантских митохондрий, контактировавших между собой с помощью специализированных межмитохондриальных контактов, очаги лизиса миофибрилл, особенно выраженные в области I-дисков, стреловидные включения в митохондриях, характерные для кальциевой перегрузки; сарколемма кардиомиоцитов отличалась увеличенным мукполисахаридным слоем, в межклеточном пространстве наблюдали участки скопления незрелых эластических волокон, очаги кардиосклероза с повышенным содержанием коллагенов I и III типов, а также фибронектина в расширенных межклеточных пространствах. Аналогичные изменения наблюдали под влиянием добавления ИЗО к культуре кардиомиоцитов.

Результаты свидетельствуют, что даже однократное воздействие ИЗО создает в сердечной мышце длительный «структурный след» (Ф.З. Меерсон), выражающийся в повреждении белков цитоскелета и увеличенной экспрессии белков внеклеточного матрикса, а также саркоплазматических белков, вовлеченных, по-видимому, в гипертрофический ответ кардиомиоцитов. Эти изменения сказываются в развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Сейчас различают форму с сохраненной фракцией выброса, основу которой составляет диастолическая дисфункция, и формы со сниженной фракцией выброса различной степени, основу которых составляет систолическая дисфункция. Мы выполнили систематическое исследование ИЗО кардиомиопатии с целью выяснения закономерностей формирования ХСН [12].

Опыты выполняли на наркотизированных кетаминем (100 мг/кг) самцах крыс Вистар массой 400—450 г. Всего было выполнено 4 серии экспериментов, в которых доза ИЗО варьировала от 85 до 180 мг/кг, которые вводили дважды с суточным интервалом. Смертность в этих сериях колебалась от 15 до 40%. Выжившие животные и контрольные к ним были исследованы с применением различных неинвазивных и инвазивных методов, причем некоторые группы были исследованы всеми методами. Кумулятивная доза ИЗО 170 мг/кг не вызвала серьезных изменений эхокардиографических показателей ни через 3 дня, ни через 3 мес, но более высокие дозы, действие которых было исследовано через 2—3 нед, продемонстрировали отчетливые изменения.

Кумулятивная доза ИЗО 240 мг/кг вызвала изменения сократительной функции сердца, которые можно квалифицировать как диастолическую дисфункцию — фракция выброса составляла $78 \pm 3\%$ (в контроле $81 \pm 1\%$), конечно-диастолический объем не был изменен, толщина задней стенки ЛЖ в диастоле и систоле была нормальной, диастолическое давление было умеренно повышено. Максимальная скорость развития давления и индекс сократимости были в пределах нормы, но константы скорости изоволюмического и ауковоломического расслабления были достоверно снижены вдвое. В отличие от этого кумулятивная доза ИЗО 300 мг/кг вызвала более глубокие изменения сократительной функции сердца. Фракция выброса снизилась до $72 \pm 3\%$ ($p < 0,01$), конечно-диастолический объем увеличился до $1,1 \pm 0,10$ мл (в контроле $0,84 \pm 0,05$ мл), толщина задней стенки ЛЖ в диастоле и систоле осталась неизменной, длительность изоволюмической фазы увеличена на 24%, а длительность фазы наполнения укорочена на 14% (при равной частоте сокращений). Снижены показатели сократимости и расслабимости миокарда.

Наиболее значительные изменения произошли под влиянием дозы ИЗО 360 мг/кг. Через 2 мес конечно-диастолический объем увеличился до $2,11 \pm 0,22$ мл, т.е. в 2,5 раза, фракция выброса снизилась до $57 \pm 4\%$. Толщина задней стенки в диастоле не изменилась, но в систоле уменьшилась на 23%, что соответствует уменьшению фракции выброса. Конечно-диастолическое давление возросло с 3 ± 1 до 9 ± 2 мм рт.ст. Индекс сократимости был снижен на 20%, а константы скорости изоволюмического и ауковоломического расслабления — на 35 и 43% соответственно. При этой дозировке была снижена и частота сокращений на 10%. В общем с увеличением дозы пропорционально снижаются фракция выброса и выживаемость животных и неуклонно растут величины диастолического давления и объема.

Таким образом, эти данные показали следующее: 1) при использовании низких дозировок ИЗО возникает диастолическая дисфункция, проявляющаяся замедлением расслабления и повышением диастолического давления в ЛЖ; 2) при использовании высоких дозировок ИЗО возникает систолическая дисфункция, проявляющаяся в виде уменьшения фракции изгнания, повышения диастолического давления и дилатации полости ЛЖ; 3) во всех сериях независимо от дозировки ИЗО расслабимость миокарда страдает в большей степени, чем сократимость.

Замедление расслабления неуклонно прогрессировало по мере увеличения степени повреждения миокарда и опережало снижение сократимости. Повышенная реактивность процесса расслабления по сравнению с сокращением в норме основывается на том, что формирование фракции Ca^{2+} , активирующей процесс сокращения, происходит пропорционально содержанию Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме (в миокарде крыс в большей степени по сравнению с другими млекопитающими), а последнее определяется количеством Ca^{2+} , поглощенного в ретикулум через Ca^{2+} -АТФазу. Расслабление миокарда нарушается достаточно рано при введении даже небольших доз ИЗО крысам в течение 3—7 дней. Исследование функции изолированного сердца показало замедление расслабления при неизменном развиваемом давлении [13]. При этом авторы нашли значительное уменьшение экспрессии белков, участвующих в кальциевом транспорте — Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума, фосфоламбана, а также Na^+ - K^+ -АТФазы. Также и при другой экспе-

риментальной патологии сердца — перевязке коронарной артерии — изоволюмическое расслабление миокарда было замедлено во всех сердцах независимо от наличия или отсутствия ХСН [17], и это сочеталось со сниженной растяжимостью сердца [11].

В связи с этим данными Н. Ундровинас в лаборатории В.П. Ширинского выполнил измерения внутриклеточного свободного Ca^{2+} в изолированных кардиомиоцитах при помощи флюоресцентного Ca^{2+} индикатора Fluo-4 и установил типичные нарушения кальциевого транспорта. В опытах на кардиомиоцитах из сердец контрольных крыс каждому электрическому стимулу соответствовал один пик подъема концентрации Ca^{2+} [12]. Все пики имели одинаковую амплитуду и практически симметричную форму, а между стимулами клеток уровень Ca^{2+} в них опускался до базального. В кардиомиоцитах из сердец крыс с систолической дисфункцией наблюдали искажение нисходящего плеча Ca^{2+} -сигнала. Вместо него отмечали возникновение «купола» на половине высоты нисходящего плеча, отражающего замедление поглощения Ca^{2+} из саркоплазмы в саркоплазматический ретикулум, или даже появление дополнительного пика. При этом восходящее плечо (возрастание Ca^{2+} в саркоплазме, отражающее работу воротного белка саркоплазматического ретикулума — рианодинового рецептора) изменялось меньше, но амплитуда пиков падала примерно в 1,4 раза. В некоторых кардиомиоцитах Ca^{2+} ответы теряли соответствие электрическим стимулам, в других ритм сохранялся неизменным, но диастолический уровень Ca^{2+} не достигал базального уровня, и величина последующих пиков неуклонно понижалась [12].

Таким образом, при функциональной нагрузке в кардиомиоцитах крыс с ИЗО-кардиомиопатией нарушается кальциевый транспорт, обеспечивающий сократительную активность. Судя по характеру кривых изменения концентрации Ca^{2+} , главным образом страдает процесс удаления Ca^{2+} из цитоплазмы, в то время как процесс его поступления в цитоплазму нарушен меньше.

При анализе кривой давления в ЛЖ наиболее раннее замедление расслабления наблюдается при анализе ауковольюмической фазы [12], представляющей заключительный этап снижения давления в ЛЖ, когда величина диастолического давления становится меньше давления в левом предсердии и наступает фаза быстрого наполнения. Именно в этом периоде Ca^{2+} удаляется из миоплазмы белками с высоким сродством к катиону, и только достаточно эффективное поглощение Ca^{2+} обеспечивает возможность падения диастолического давления в ЛЖ ниже нуля. Рано возникающее нарушение этого процесса при повреждении миокарда, проявляющееся на эхокардиограмме снижением пика быстрого наполнения, позволяет полагать, что нарушение этого процесса может быть одним из первых признаков развивающейся ХСН. При систолической дисфункции в результате неполного расслабления увеличивается объем камеры ЛЖ к началу его заполнения, что ограничивает его наполнение, а в результате сниженного изгнания увеличивается остаточный объем крови в ЛЖ.

Эти результаты позволяют заключить, что диастолическая дисфункция появляется при меньшей степени поражения миокарда, а систолическая — при более значительном повреждении и сочетается с нарушением транспорта Ca^{2+} в кардиомиоцитах. Прогрессирующая дилатация ЛЖ развивается постепенно, что обусловлено постепенным ослаблением сократимости миокарда и необходимостью синтеза матричных металлопротеиназ.

Доксорубициновая кардиомиопатия

Токсическое действие эффективного антиопухолетового антибиотика ДОК на сердечную мышцу отчетливо проявляется при введении его в перфузат изолированного сердца — уже в концентрации 1 мкМ он вызывал умеренное, а в концентрации 3 мкМ — значительное снижение развиваемого давления [18]. Известно, что при длительном применении ДОК вызывает отчетливые изменения структуры и функции миокарда, причем некоторые из них могут быть компенсаторными. Поэтому для понимания последовательности возникающих изменений и выявления наиболее чувствительных к действию ДОК структур мы предприняли исследования первоначального действия ДОК на сердце крыс в дозе, близкой к терапевтической (2,2 мг/кг). Уже через 2 ч примерно в половине кардиомиоцитов ДОК вызывал расширение канальцев саркоплазматического ретикулума и Т-системы, набухание митохондрий, что указывает на повреждение мембран [18]. При помощи количественного иммуноблоттинга было установлено умеренное снижение содержания тубулина, белка KRP, киназы легких цепей миозина и фибронектина [19]. Сократительная функция изоволюмического сердца оставалась неизменной, но перфузионное давление было повышенным на 26% при одинаковой скорости перфузии, что указывает на повышенный тонус коронарных сосудов. Антиоксидантная активность сердца была снижена, о чем свидетельствовало более глубокое снижение функции сердец получивших ДОК крыс при введении H_2O_2 в перфузат [20].

Через 2—3 нед после трехкратного введения дозы 2,5 мг/кг изменения митохондрий и саркоплазматического ретикулума наблюдали в 4%, а мембран ядер — в 9% кардиомиоцитов. В отдельных клетках наблюдали редкий феномен — проникновение митохондрий в ядро [21]. Поглощение кислорода в сканированных волокнах из миокарда крыс, получивших ранее ДОК, было обычным, но показатель дыхательного контроля был снижен на 30%, а кажущаяся константа для АДФ — на 35%, что указывает на повышение проницаемости митохондриальных мембран [21, 22]. Повышенная плотность фибронектина, а также колилагенов I и III типов свидетельствовала о формировании фиброза [19]. Сократительная функция изолированного сердца сохранялась на прежнем уровне, а ее резистентность к действию H_2O_2 восстановилась, что, вероятно, было связано с поддержанием нормального уровня активности антиоксидантных ферментов. Повышенная проницаемость мембран, очевидно, создает предпосылки для развития нарушений синтеза белка и АТФ при последующих введениях ДОК.

Сохранение нормального уровня развития давления при наличии вышеуказанных нарушений метаболизма, по видимому, было компенсировано включением иных механизмов. Одним из них могло быть улучшение транспорта Ca^{2+} . В специальной серии опытов с введением в кардиомиоциты кальциевого индикатора экворина, выполненной через 2 нед после введения ДОК, было установлено, что уровень миоплазматического Ca^{2+} в систоле был повышен при любой концентрации Ca^{2+} в перфузате в диапазоне 1—5 мМ. Диастолический уровень Ca^{2+} не был изменен [23]. В результате сердце получавших ДОК крыс было способно совершать нормальную работу как в изоволюмическом, так и в обычном режиме. Однако реакция изолированных папиллярных мышц на увеличение частоты сокращений заметно снижалась. Эти изменения позволяют думать, что транспорт Ca^{2+} в кардиомиоцитах осуществляется эффективно только

при обычной частоте сокращений, но укорочение диастолической паузы выявляет его неустойчивость.

Компенсация нарушений транспорта Ca^{2+} отмечена и в совершенно иных условиях. Так, длительное (6—8 нед) введение крысам верапамила или пропранолола, ограничивающих поступление Ca^{2+} в кардиомиоциты, сопровождалось повышением максимальной насосной функции изолированного сердца. Такое явление, обнаруженное впервые и названное суперкомпенсацией [24], обусловлено увеличением активности Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы миофибрилл и чувствительности миофибрилл к Ca^{2+} . Поэтому, когда сердца с устойчиво сниженным содержанием Ca^{2+} в кардиомиоцитах были поставлены в условия нормального, но повышенного (для них) уровня внеклеточного Ca^{2+} , они реагировали на это более сильными сокращениями по сравнению с сердцами в контрольной группе. Суперкомпенсацию сократительной функции сердца наблюдали также после 8 нед потребления крысами кофеина [25], острое действие которого сочетается с развитием отрицательного инотропного эффекта вследствие снижения запасов Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме. Таким образом, сниженная кальциевая активация миофибрилл может быть с избытком компенсирована путем повышения чувствительности миофибрилл к Ca^{2+} .

Но в случае, если повреждение клеток продолжается, его исходом может быть либо апоптоз, при котором ее уничтожение не оказывает вредного влияния на соседние клетки, либо выживание клеток, когда они продолжают функционировать, но с меньшей интенсивностью. Такие клетки находятся в зоне риска, когда либо высокая нагрузка, либо ограничение кровоснабжения могут вызвать необратимые изменения. Часть нагрузки, которую несли погибшие клетки, перераспределяется на функционально полноценные клетки. Возросшая нагрузка на интактные клетки является пусковым механизмом компенсации. Чтобы справиться с повышенной нагрузкой, клетки гипертрофируются, их сокращения становятся сильнее, и общая функция сердца при этом может сохраняться на прежнем уровне — происходит полная компенсация. Если же число погибших или резко ослабленных клеток слишком велико, то компенсация может оказаться недостаточной, и тогда сократительная функция желудочка оказывается сниженной даже в условиях обычной нагрузки.

Длительное введение ДОК сверх критической дозы пациентам с опухолевидными заболеваниями вызывает систолическую дисфункцию ЛЖ и ХСН. Этот симптомокомплекс закономерно развивается и у животных, у которых гораздо легче проследить этапы его развития. В настоящее время подавляющее большинство работ направлено на изучение способов предупреждения или уменьшения токсичности антрациклинов, в то время как динамика формирования сердечной недостаточности служила предметом изучения в немногочисленных работах [26, 27]. Мы выполнили систематическое исследование [28] функционального состояния сердца крыс после 4, 8 и 10 нед с начала введения ДОК (2 мг/кг 1 раз в нед). Таким образом, увеличения срока означает и увеличение дозы ДОК.

Назначение ДОК сразу заметно замедляло естественный набор массы тела. Он медленно нарастал до 4-й недели, а потом стабилизировался и постепенно уменьшался. В контрольной группе через 8 нед масса тела возрастала на 30%, а в группе получавших ДОК она снизилась через 8 нед на 15% по сравнению с исходным уровнем.

При длительном введении ДОК смертность неуклонно возрастала с увеличением дозы. Так, 10-недельное введение ДОК привело к гибели 56% животных. Поэтому в дальнейших сериях мы ограничили число введений до 8, а животных исследовали через 9, 11 и 13 нед. Катетеризация ЛЖ показала, что с увеличением срока изменения неуклонно прогрессируют. Наиболее заметные изменения наблюдались со стороны индексов сократимости и расслабимости. Константа расслабления уменьшалась до 54% от контрольной величины через 9 нед и до 43% через 13 нед, индекс сократимости — до 63 и 53% соответственно, максимальная скорость развития давления — до 58 и 48% соответственно. В меньшей степени снижалось систолическое давление в ЛЖ — до 85 и 80% соответственно. Это близко соответствовало степени снижения АД до 87 и 85% от контрольного уровня. Снижение частоты сокращений на 8 и 15% сочеталось с повышением конечного диастолического давления в ЛЖ до $6,5 \pm 1,1$ и $9,5 \pm 2,8$ мм рт.ст. Следует отметить, что при любом сроке степень снижения константы скорости расслабления была больше, чем степень снижения индекса сократимости. В связи с этим их соотношение неуклонно снижалось с контрольного уровня $0,49 \pm 0,01$ до $0,42 \pm 0,03$ и $0,37 \pm 0,03$ ($p < 0,05$ и $< 0,01$ соответственно).

В следующей серии опытов была поставлена задача проследить, как изменяется состояние сердца после прекращения введения ДОК [29]. Крысы были разделены на две группы по 15 голов. Первая группа была исследована после 4-недельного введения ДОК, вторая — через 7—8 нед, когда введение ДОК уже было прекращено. При эхокардиографическом исследовании 15 животных, получивших 4 инъекции ДОК, у большинства животных (73%) фракция выброса была нормальной, а у 27% достоверно снижена на 29%. Через 7—8 нед число крыс со сниженной фракцией выброса возросло до 57%.

У этих же крыс была выполнена катетеризация ЛЖ. Выяснилось, что у крыс с нормальной фракцией выброса было повышено диастолическое давление в ЛЖ ($2,4 \pm 1,3$ мм рт.ст. в контроле до $6,6 \pm 1,0$ мм рт.ст., $p < 0,05$) и снижена константа скорости расслабления (97 ± 3 с⁻¹ в контроле до 83 ± 5 с⁻¹, $p < 0,05$), что характерно для диастолической дисфункции. У крыс со сниженной фракцией выброса проявились признаки систолической дисфункции — фракция выброса уменьшилась на 26%, снизилось максимальное давление в ЛЖ на 18%, еще больше — на 42% — снизилась максимальная скорость развития давления в ЛЖ, и на 30% снизился индекс сократимости. Почти вдвое была увеличена тау-константа времени расслабления. Однако насосная функция сердца в целом мало изменилась — и минутный объем, и максимальная скорость выброса из ЛЖ были в пределах нормы. Это было достигнуто за счет сниженной артериальной эластичности на 29% и сниженного АД. Кроме того, уменьшалась и частота сокращений на 25%, что удлиняло диастолическую паузу, способствуя большему наполнению, а давление в конце диастолы возрастало до $9,0 \pm 0,6$ мм рт.ст. (в контроле $3,0 \pm 0,7$ мм рт.ст., $p < 0,001$).

Эти данные свидетельствуют, во-первых, что, несмотря на прекращение введения ДОК, вызванные им повреждения кардиомиоцитов продолжают прогрессировать и сократительная функция миокарда значительно снижается, и, во-вторых, что число живых животных с диастолической дисфункцией неуклонно уменьшается, а с систолической дисфункцией, напротив, возрастает. В этих условиях включаются механизмы компенсации, позволяющие удерживать насосную функцию сердца на приемлемом

уровне. Сниженный показатель артериальной эластичности у крыс, получавших ДОК, означает, что ЛЖ может изгонять нормальный ударный объем при меньшем развиваемом давлении за счет снижения артериального сопротивления. Данный фактор, а также снижение частоты сокращений и удлинение диастолы представляют звенья компенсаторной реакции системы кровообращения, позволяющей поддерживать близкий к норме минутный объем и АД при сниженной работе сердца. Таким образом, система кровообращения подстраивается под сниженные сократительные возможности ЛЖ.

Сократительная функция сердца крыс, получавших ДОК в течение 4 нед, была также исследована при перфузии изолированного сердца [30]. При этом оказалось, что максимальное давление, развиваемое изолированным сердцем в изоволюмическом режиме, было снижено у крыс с сохраненной *in vivo* фракцией выброса на 13%, а у крыс со сниженной фракцией выброса — на 34%. Этот результат подчеркивает значение повреждения разной степени. В обеих группах индекс расслабления был снижен на 22—24%. Обе группы характеризовались снижением способности повышать развиваемое давление при увеличении перфузионного коронарного давления (феномен Грегга), а также утратой способности коронарных сосудов поддерживать стабильную скорость потока при повышении перфузионного давления. Как известно, эта способность реализуется главным образом благодаря активации эндотелиальной NO-синтазы, а ее функция подавляется ДОК [15, 31]. Таким образом, повреждение касалось не только кардиомиоцитов, но и коронарных сосудов. Вместе с тем данные изменения также способствуют развитию давления ослабленным миокардом, так как известно, что феномен Грегга реализуется посредством открытия дополнительного количества кальциевых каналов в растягиваемой саркомерме кардиомиоцитов.

Таким образом, результаты этих серий продемонстрировали те же закономерности, которые были отмечены при более ранних сроках исследования, а именно — что снижение сократимости миокарда сочетается со снижением артериального сопротивления и удлинением диастолической паузы. Эти изменения облегчают выброс ударного объема.

Еще одна группа крыс, которые выжили после 8 инъекций ДОК, была исследована через 20 нед с начала введения [28]. При эхокардиографическом исследовании выяснилось, что, несмотря на снижение фракции выброса на 40%, минутный объем в расчете на единицу массы тела сохранялся на близком к контролю уровне. В этой группе наблюдали увеличение конечно-диастолического объема более чем в 1,5 раза при сохраненной толщине задней стенки ЛЖ в диастоле. Следовательно, выживание крыс в поздней стадии ХСН обеспечивается главным образом значительной дилатацией ЛЖ.

Заключение

Работа на двух моделях кардиомиопатии с острым (ИЗО) или постепенным (ДОК) развитием повреждения миокарда позволила установить общие закономерности.

1. Начальный этап развития кардиомиопатии — это диастолическая дисфункция. Она возникает при действии невысоких доз обоих повреждающих веществ. Поддержание нормальной фракции выброса при диастолической дисфункции обеспечивается: а) снижением перифериче-

ского сопротивления, что облегчает выброс; б) замедлением фазы расслабления миокарда, т.е. удлинением активного состояния миофибрилл; в) удлинением диастолической паузы при сниженной частоте сокращений, что обеспечивает лучшее наполнение ЛЖ; г) состоянием повышенной упругости миокарда, облегчающей развитие давления и д) повышенным тонусом коронарных сосудов, также способствующим развитию давления. Таким образом, в миокарде мобилизуются факторы, облегчающие развитие давления, а в системе кровообращения — снижение сопротивления выбросу.

2. Систолическая дисфункция возникает при увеличении дозы повреждающих агентов. Для нее характерны те же механизмы компенсации, но их мобилизация уже оказывается недостаточной для сохранения фракции выброса. При постепенном развитии процесса частота систолической дисфункции в группе неуклонно нарастает, а степень снижения фракции выброса хорошо коррелирует с уменьшением выживаемости животных. При этом для поддержания минутного объема на приемлемом уровне мобилизуется последний механизм компенсации — дилатация сердца.

3. Начальные изменения сократительной функции миокарда при кардиомиопатии сопряжены с преимущественным замедлением расслабления. На любом этапе развития кардиомиопатии оно по степени превышает снижение сократимости, и величина отношения «константа скорости снижения давления/индекс сократимости» может служить диагностическим признаком степени ХСН. Физиологический смысл первоначального снижения расслабимости миокарда состоит в том, что замедление поглощения Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум увеличивает выведение Ca^{2+} из клеток через Na^+-Ca^{2+} -обменник и уменьшает фракцию Ca^{2+} , мобилизуемую при следующем возбуждении. Это соответствует основному закону уменьшения энергорасхода при недостаточном энергообразовании, неизбежно возникающем при повреждении окислительного метаболизма. Одновременное повышение кальциевой чувствительности миофибрилл позволяет развивать прежнее давление при меньшей концентрации Ca^{2+} в миоплазме.

4. В.В. Парин и Ф.З. Меерсон уже более полувека назад постулировали, что практически все компенсаторные реакции системы кровообращения реализуются на основе генетически заложенных адаптационных программ [32]. Не являются исключением и механизмы, компенсирующие снижение сократимости миокарда при кардиомиопатии. Так, снижение периферического сопротивления в большом круге сопровождается реципрокным повышением давления в малом круге («рефлекс Парина»), благодаря которому усиливается приток крови к ЛЖ. Снижение частоты сокращений, имеющее целью уменьшить энергорасход миокарда, закономерно наблюдается при переходе от интенсивной физической нагрузки к покою. Повышение тонуса коронарных сосудов, неизбежно возникающее при гипертензии, является одним из компонентов феномена Анрепа, благодаря которому облегчается развитие давления. Конечно, каждый из перечисленных факторов имеет ограниченный ресурс, используемый в частности вегетативной нервной системой. Степень ее мобилизации, а также общее состояние организма в значительной мере определяют развитие диастолической или систолической дисфункции при ХСН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Меерсон Ф.З. *Взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом клетки*. М.: Медицина; 1963. [Meerson FZ. *Vzaimosvyaz mezhdru funktsiei i geneticheskim apparatom kletki*. M.: Meditsina: 1963. (In Russ.)].
2. Меерсон Ф.З. *Гиперфункция, гипертрофия, недостаточность сердца*. М.: Медицина; 1968. [Meerson FZ. *Giperfunktsia, gipertrophia, nedostatochnost serdtsa*. M.: Meditsina; 1968. (In Russ.)].
3. Меерсон Ф.З. Основные закономерности индивидуальной адаптации. В кн.: *Руководство по физиологии. Физиология адаптационных процессов*. М.: Наука; 1986. [Meerson FZ. *Osnovnye zakonernosti individualnoi adaptatsii. Rukovodstvo po fiziologii. Fiziologiya adaptatsionnyh protsessov*. M.: Nauka; 1986. (In Russ.)].
4. Пшеничкова М.Г. Адаптация к физическим нагрузкам. В кн.: *Руководство по физиологии. Физиология адаптационных процессов*. М.: Наука; 1986. [Pshennikova MG. *Adaptatsia k fizicheskim nagruzkam. Rukovodstvo po fiziologii. Fiziologiya adaptatsionnyh protsessov*. M.: Nauka; 1986. (In Russ.)].
5. Меерсон Ф.З. Адаптация к высотной гипоксии. В кн.: *Руководство по физиологии. Физиология адаптационных процессов*. М.: Наука; 1986. [Meerson FZ. *Adaptatsia k vyssotnoi gipoksii. Rukovodstvo po fiziologii. Fiziologiya adaptatsionnyh protsessov*. M.: Nauka; 1986. (In Russ.)].
6. Капелько В.И., Попович М.И. *Метаболические и функциональные основы экспериментальных кардиомиопатий*. Кишинев: Штиинца; 1990. [Kapelko VI, Popovich MI. *Metabolicheskie i funktsionalnye osnovy eksperimental'nyh kardiomiopatii*. Kishinev: Stiinza; 1990. (In Russ.)].
7. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol*. 1985;17(4):291-306. [https://doi.org/10.1016/s0022-2828\(85\)80130-9](https://doi.org/10.1016/s0022-2828(85)80130-9)
8. Dudnakova TV, Lakomkin VL, Tsyplenkova VG, Shekhonin BV, Shirinsky VP, Kapelko VI. Alterations in myocardial ultrastructure and protein expression after a single injection of isoproterenol. *Molecular & Cellular Biochemistry*. 2003;252:173-181. <https://doi.org/10.1097/00005344-200305000-00017>
9. Goormaghtigh E, Ruyschaert JM. Anthracycline glycoside-membrane interactions. *Bioch Bioph Acta*. 1984;779:271-288. [https://doi.org/10.1016/0304-4157\(84\)90013-3](https://doi.org/10.1016/0304-4157(84)90013-3)
10. Teerlink JR, Pfeffer JM, Pfeffer MA. Progressive ventricular remodeling in response to diffuse isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats. *Circulation Research*. 1994;75:105-113. <https://doi.org/10.1161/01.res.75.1.105>
11. Bhimji S, Godin DV, McNeill JH. Isoproterenol-Induced Myocardial Ischemic Injury in the Rabbit: Functional and Ultrastructural Alterations. *Cells Tissues Organs*. 1986;127(3):205-211. <https://doi.org/10.1159/000146283>
12. Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Лукошкова Е.В., Грамович В.В., Выборов О.Н., Абрамов А.А., Ундровинас Н.А., Ермишкин В.В., Лакомкин С.В., Веселова С.П., Жданов В.С., Ширинский В.П. Комплексное исследование сердца крыс при поражении изопроterenолом. *Кардиология*. 2014;54:3:46-56. [Kapelko VI, Lakomkin VL, Lukoshkova EV, Gramovich VV, Vyborov ON, Abramov AA, Undrovins NA, Ermishkin VV, Lakomkin SV, Veselova SP, Zhdanov VS, Shirinskiy VP. *Kompleksnoe issledovanie serdtsa krysp pri porazhenii isoprotroterenolom. Kardiologiya*. 2014; 54:3:46-56. (In Russ.)].
13. Nakajima-Takenaka C, Zhang GX, Obata K, Tohne K, Matsuyoshi H, Nagai Y, Nishiyama A, Takaki M. Left ventricular function of isoproterenol-induced hypertrophied rat hearts perfused with blood: mechanical work and energetics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297:1736-1743. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00672.2009>
14. Kudej RK, Iwase M, Uechi M, Vatner DE, Oka N, Ishikawa Y, Shannon RP, Bishop SP, Vatner SF. Effects of chronic beta-adrenergic receptor stimulation in mice. *J Mol Cell Cardiol*. 1997;29(10):2735-2746. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1997.0508>
15. Krensek P, Kmecova J, Kucerova D, Bajuszova Z, Musil P, Gazova A, Ochodnický P, Klimas J, Kyselovic J. Isoproterenol-induced heart failure in the rat is associated with nitric oxide-dependent functional alterations of cardiac function. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11:140-146. <https://doi.org/10.1093/euhj/hfn026>
16. Iwase M, Uechi M, Vatner DE, Asai K, Shannon RP, Kudej RK, Wagner TE, Wight DC, Patrick TA, Ishikawa Y, Homcy CJ, Vatner SF. Cardiomyopathy induced by cardiac Gs alpha overexpression. *Am J Physiol*. 1997;272(1 Pt 2):585-589. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.272.1.h585>
17. Prunier F, Gaertner R, Louedec L, Michel JB, Mercadier JJ, Escoubet B. Doppler echocardiographic estimation of left ventricular end-diastolic pressure after MI in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283:346-352. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01050.2001>
18. Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Цыпленкова В.Г. Функциональные и структурные изменения миокарда в ранней стадии действия адриамицина. *Кардиологический вестник*. 2006;1(2):14-21. [Kapelko VI, Lakomkin VL, Tsyplenkova VG. *Funktsionalnye i strukturnye izmeneniya miokarda v rannei stadii deystviya adriamitsina. Kardiologicheskii vestnik*. 2006; 1(2):14-21. (In Russ.)].
19. Dudnakova TV, Lakomkin VL, Tsyplenkova VG, Shekhonin BV, Shirinsky VP, Kapelko VI. Alterations in myocardial cytoskeletal and regulatory protein expression following a single adriamycin injection. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;41(5):788-794. <https://doi.org/10.1097/00005344-200305000-00017>
20. Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Коновалова Г.Г., Цыпленкова В.Г., Тихазе А.К., Ланкин В.З. Острое и пролонгированное действие адриамицина на сократительную функцию и антиоксидантный статус миокарда. *Кардиология*. 2010;50:12:53-61. [Kapelko VI, Lakomkin VL, Konovalova GG, Tsyplenkova VG, Tihaze AK, Lankin VZ. *Ostroie i prolongirovannoe deistvie adriamitsina na sokratitel'nuyu funktsiyu i antioksidantnyi status miokarda. Kardiologiya*. 2010;50:12:53-61. (In Russ.)].
21. Капелько В.И., Хаткевич А.Н., Бескровнова Н.Н., Цыпленкова В.Г. *Насосная функция и ультраструктура сердца на ранней стадии адриамициновой кардиомиопатии*. *Кардиология*. 1997;37(1):49-53. [Kapelko VI, Khatkevich AN, Beskrovnova NN, Tsyplenkova VG. *Kardiologiya*. 1997; 37(1): 49-53. (In Russ.)].
22. Kapelko V, Khatkevich A, Benevolensky D, Belikova Y. Cardiac pump function and mitochondrial respiration at early doxorubicin treatment and withdrawal. *Exp Clin Cardiol*. 1999;4(3):147-151.
23. Kapelko VI, Williams CP, Gutstein DE, Morgan JP. Abnormal myocardial calcium handling in the early stage of adriamycin cardiomyopathy. *Arch Physiol Bioch*. 1996;104(2):185-191. <https://doi.org/10.1076/apab.104.2.185.12881>
24. Veksler VI, Levitskaya EL, Khatkevich AN, Orekhova IV, Khuchua ZA, Kapelko VI. Myocardial adaptation to long-term action of substances associated with decreased intensity of cardiac function. *Bioch Med Metab Biol*. 1994;53:1:8-15. <https://doi.org/10.1006/bmmb.1994.1051>
25. Kapelko VI, Lakomkin VL, Studneva IM, Pisarenko OI. Effects of prolonged caffeine consumption on cardiac contractile function in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36(5):669-675. <https://doi.org/10.1097/00005344-200011000-00017>
26. Migrino RQ, Aggarwal D, Konorev E, Brahmabhatt T, Bright M, Kalyanaraman B. Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(2):208-214. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.07.018>
27. Chang SA, Lim BK, Lee YJ, Hong MK, Choi JO, Jeon ES. A Novel Angiotensin Type I Receptor Antagonist, Fimasartan, Prevents Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Rats. *J Korean Med Sci*. 2015;30(5):559-568. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.5.559>
28. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Грамович В.В., Выборов О.Н., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Капелько В.И. Динамика формирования систолической дисфункции сердца при доксорубициновой кардиомиопатии. *Кардиология*. 2017;57:1:59-64. [Lakomkin VL, Abramov AA, Gramovich VV, Vyborov ON, Lukoshkova EV, Ermishkin VV, Kapelko VI. *Dinamika formirovaniya sistolicheskoi disfunktsii serdtsa pri doxorubitsinovo-i kardiomiopatii. Kardiologiya*. 2017;57:1:59-64. (In Russ.)].
29. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Грамович В.В., Выборов О.Н., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Капелько В.И. Соотношение диастолической и систолической дисфункции миокарда при доксорубициновой кардиомиопатии. *Кардиологический вестник*. 2018;2:49-54. [Lakomkin VL, Abramov AA, Gramovich VV, Vyborov ON, Lukoshkova EV, Ermishkin VV, Kapelko VI. *Sootnoshenie diastolicheskoi i sistolicheskoi disfunktsii miokarda pri doxorubitsinovo-i kardiomiopatii. Kardiologicheskii vestnik*. 2018;2:49-54. (In Russ.)].
30. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Грамович В.В., Выборов О.Н., Студнева И.М., Писаренко О.И., Капелько В.И. Сократительная функция изолированных сердец с сохраненной и сниженной фракцией изгнания *in vivo*. *Кардиология*. 2018;4:33-41. [Lakomkin VL, Abramov AA, Gramovich VV, Vyborov ON, Studneva IM, Pisarenko OI, Kapelko VI. *Sokratitel'naya funktsiya izolirovannyh serdets s sohranennoi i snizhennoy fraktsiei izgnaniya in vivo. Kardiologiya*. 2018;58:4:33-41. (In Russ.)].
31. Vasquez-Vivar J, Martasek P, Hogg N, Masters BS, Pritchard KA Jr, Kalyanaraman B. Endothelial nitric oxide synthase-dependent superoxide generation from adriamycin. *Biochemistry*. 1997;36(38):11293-11297. <https://doi.org/10.1021/bi971475e>
32. Парин В.В., Меерсон Ф.З. *Очерки клинической физиологии кровообращения*. М.: Медгиз; 1960. [Parin VV, Meerson FZ. *Ocherki klinicheskoy fiziologii krovoobratsheniya*. M.: Medgiz; 1960. (In Russ.)].

Поступила 01.10.2018

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20191401112>

Венозные тромбозы после катетерных абляций. Особенности диагностики, эффективность и безопасность различных режимов антикоагулянтной терапии

А.И. ЛОГИНОВА, Е.С. КРОПАЧЕВА, Е.Б. МАЙКОВ, Т.В. БАЛАХОНОВА

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Среди осложнений, связанных с катетерными абляциями, особого внимания заслуживает тромбоз места пункции бедренных вен, что связано с потенциальной опасностью развития тромбоемболии из проксимального сегмента бедренной вены. Специальных рекомендаций по диагностике и лечению венозного тромбоза после катетерных вмешательств в настоящее время нет. В обзоре освещены основные этиологические факторы и принципы диагностики этого осложнения, а также отражены аспекты, являющиеся в настоящее время предметом дискуссии — возможность использования D-димера и оптимальная длительность антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: катетерная абляция, венозный тромбоз, D-димер, антикоагулянтная терапия.

Venous thrombosis after catheter ablation. Features of diagnostics, efficacy and safety of different regimens of anticoagulant therapy

A.I. LOGINOVA, E.S. KROPACHEVA, E.B. MAYKOV, T.V. BALAKHONOVA

Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Among the complications associated with catheter ablation, special attention should be paid to thrombosis of the femoral vein puncture site, which is associated with the potential danger of thromboembolism from the proximal segment of the femoral vein. Special recommendations for the diagnosis and treatment of venous thrombosis after catheter interventions are currently not available. The review highlights the main etiological factors and principles for diagnosing this complication, as well as reflects aspects currently at issue — the possibility of using D-dimer and the optimal duration of anticoagulant therapy.

Keywords: catheter ablation, venous thrombosis, D-dimer, anticoagulation therapy.

Сведения об авторах:

Кропачева Екатерина Станиславовна — к.м.н., ст. научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Майков Евгений Борисович — д.м.н., ст. научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма сердца отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Балахонова Татьяна Валентиновна — д.м.н., проф., гл. научный сотрудник отдела ультразвуковой диагностики НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Логина Анастасия Игоревна — врач-кардиолог, аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail dr.loginova.a@gmail.com; тел.: +7(926)909-5441 (автор, ответственный за переписку)

Перечень сокращений:

АКТ — антикоагулянтная терапия
 АСК — ацетилсалициловая кислота
 ВТ — венозный тромбоз
 ВТЭО — венозные тромбоемболические осложнения
 МНО — международное нормализованное отношение
 НМГ — низкомолекулярный гепарин

НОАК — новые пероральные антикоагулянты
 РЧА — радиочастотная абляция
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 ТГВ — тромбоз глубоких вен
 УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов
 ФП — фибрилляция предсердий
 ЭФИ — электрофизиологическое исследование

Введение

Радиочастотная и криотермическая катетерные абляции в настоящее время являются широко распространенными видами немедикаментозного лечения нарушений ритма сердца, став реальной альтернативой лекарственной

терапии. Обязательным элементом любых катетерных вмешательств является транссосудистый доступ, включающий в себя пункцию бедренных и, реже, подключичных, кубитальных или яремных вен. В настоящее время для внутрисосудистого доступа обычно пунктируют правую и/или левую бедренные вены [1].

Как известно, любое катетерное вмешательство сопряжено с определенным риском осложнений со сторо-

© Коллектив авторов, 2019

ны места пункции сосуда. Среди осложнений, связанных с катетерными абляциями, особого внимания заслуживает тромбоз места пункции бедренных вен. Это связано с потенциальной опасностью развития тромбоэмболических осложнений, обусловленных проксимальной локализацией венозного тромбоза (ВТ) [2].

Значимость проблемы и факторы риска. Согласно данным различных международных наблюдений, частота возникновения тромбоза места пункции бедренных вен после катетерных вмешательств составляет от 0,3 до 3% [1, 3], однако на сегодняшний день эта проблема является недостаточно изученной. Статистические данные противоречивы, что связано с наблюдательным характером исследований, так как наряду с работами, в которых проводили обследование всех пациентов после вмешательств, были исследования, в которых верификация ВТ места пункции была предусмотрена у пациентов только при наличии клинических симптомов [4—10, 13]. В 2017 г. был проведен мета-анализ, объединивший данные публикаций 1987—2013 гг. по изучению венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов после электрофизиологических ис-

следований (ЭФИ), радиочастотных (РЧА) и криотермических катетерных абляций, результаты которого представлены в табл. 1 и 2 [3].

Как уже было сказано ранее, значение связанных с катетерными электрофизиологическими вмешательствами ВТЭО обусловлено их чрезвычайно высоким потенциальным риском для здоровья и жизни пациента: к наиболее эмбологенным относят тромбозы бедренных и подвздошных, а также нижней полой вен [2].

Основные звенья патогенеза тромбоза места пункции бедренных вен после катетерных вмешательств соответствуют триаде Вирхова: стаз крови, повреждение эндотелия и гиперкоагуляция. А непосредственными причинами могут выступать повреждение эндотелия сосудистой стенки при пункции вены и необходимость иммобилизации пациентов после катетерного вмешательства [14, 15].

Факторы риска развития ВТЭО у пациентов после катетерных вмешательств. Обсуждаемая категория тромбозов в экспертных документах и рекомендациях упоминается редко в связи с отсутствием данных, полученных в результате специально спланированных исследований. Рекомендации

Таблица 1. Исследования по выявлению симптомного ВТЭО

Исследование	Число пациентов	Профилактика		Тромбоз глубоких вен, %
		интраоперационно	постоперационно	
У пациентов без фибрилляции предсердий после катетерных абляций				
Horowitz и соавт., 1987 г. [4]	1782	Гепарин	—	0,3
Hindricks, 1993 г. [5]	4398	Гепарин	Гепарин — 56% Варфарин — 13%	0,56
Chen и соавт., 1996 г. [13]	3966	Гепарин (радиочастотные воздействия в левых отделах сердца)		0
Scheinman и Huang, 2000 г. [6]	3423	—	Варфарин — 22% Аспирин — 42%	0,13
Bohnen и соавт., 2011 г. [7]	524	—	—	0
У пациентов после катетерных абляций по поводу фибрилляции предсердий				
Dagres и соавт., 2009 г. [8]	1000	Гепарин	НМГ в терапевтической дозе	0,01
Prudente и соавт., 2009 г. [9]	263	Гепарин	НМГ в терапевтической дозе в течение 5 дней	0,38
	85	Гепарин	НМГ в терапевтической дозе в течение 3 дней	0
Vatan и соавт., 2011 г. [10]	255	Гепарин	НМГ в терапевтической дозе в течение 3 дней (1/2 дозы)	0,39
	1295	Гепарин	Антикоагулянтная терапия в терапевтической дозе	0,31

Примечание. Здесь и в табл. 2: НМГ — низкомолекулярный гепарин.

Таблица 2. Бессимптомные ВТЭО у пациентов после катетерных абляций

Исследование	Число пациентов	Профилактика		Тромбоз глубоких вен, %
		интраоперационно	постоперационно	
Наман и соавт., 2006 г. [11]	400	Гепарин (радиочастотные воздействия в левых отделах сердца)	НМГ в профилактической дозе каждые 12 ч Аспирин 200 мг/сут в течение 1 мес Давящая повязка: 6 ч при венозной пункции и 24 ч при артериальной	0,75
Moubarak и соавт., 2013 г. [12]	220	—	Продолжение плановой антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий Давящая повязка в течение 6 ч	0
Chen и соавт., 2004 г. [13]	52	Гепарин (радиочастотные воздействия в левых отделах сердца)	Давящая повязка в течение 6 ч Постельный режим в течение суток	0

ISTH 2016 г., посвященные диагностике, лечению и профилактике ВТЭО, вне связи с катетерными вмешательствами предполагают ориентироваться на два аспекта: 1) является ли данный эпизод ВТ первым или повторным для пациента и 2) имеется ли обратимый фактор, приведший к развитию тромбоза, на основании чего ВТ дифференцируют как спровоцированные или неспровоцированные [16].

Клиническими факторами риска развития ВТ являются возраст старше 40 лет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, варикозное расширение вен нижних конечностей, ВТЭО в анамнезе, сахарный диабет, ожирение, аутоимунные процессы, онкологические заболевания (наибольший риск при наличии метастазов, а также после химиотерапии), прием эстроген-гестагенных препаратов (в качестве контрацептивов или гормональной заместительной терапии) и многие другие [2]. Некоторые из этих факторов являются модифицируемыми, следовательно, в большинстве случаев на них можно повлиять и тем самым снизить риск возможных тромбоэмболических событий перед планируемым катетерным вмешательством. Однако ряд клинических факторов, такие как возраст, анамнез ВТЭО, являются немодифицируемыми.

К немодифицируемым факторам также относят тромбофилии, под понятием которых понимают врожденное или приобретенное патологическое состояние, характеризующееся склонностью к повышенной свертываемости крови и, соответственно, повышению риска образования тромбов [2]. Высоким тромботическим риском обладают: дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S), мутации Лейдена и протромбина, антифосфолипидный синдром. Также показана связь развития ВТЭО с полиморфизмами в генах фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), редуктазы (MTRR) и метионинсинтазы (MTR), что имеет значение как фактор риска ВТЭО в случае гипергомоцистеинемии. Однако самостоятельную клиническую значимость генетически обусловленные нарушения фолатного цикла вряд ли имеют в связи с их небольшой распространенностью в популяции. Поиск врожденных тромбофилий оправдан у лиц молодого возраста (до 50 лет), особенно при повторных ВТЭО и в случаях, когда не удалось найти факторы, непосредственно спровоцировавшие тромбоз [2].

Такие факторы, как длительность вмешательства и «суммарный» диаметр интродьюсеров (суммарный диаметр «пункционного отверстия»), также могут сыграть свою роль в патогенезе ВТ после катетерных вмешательств. Эти факторы были изучены в проспективном исследовании G. Moubarak и соавт. [12]. В исследование были включены 220 пациентов, которым проведены внутрисердечные ЭФИ либо РЧА в правых отделах сердца. В ходе процедуры у всех больных проводили пункцию правой бедренной вены с установкой от 1 до 3 интродьюсеров. Средняя продолжительность процедур составляла 45 мин. Всем пациентам через 6 ч после катетерного вмешательства проводили ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) места пункции бедренной вены, выявившее ВТ в 5% случаев: в 7 случаях пристеночный и в 4 случаях флотирующий ВТ. Важно отметить, что клинических проявлений тромбоза ни у одного из пациентов не наблюдали. В качестве факторов, ассоциированных с развитием ВТ, авторы указывали время процедуры (90 мин против 45 мин) и суммарный диаметр использованных интродьюсеров (13 French против 12 French).

Диагностика ВТЭО после катетерных вмешательств. В соответствии с позицией экспертов, отраженной в ре-

комендациях международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis — ISTH) 2016 [16], для больного с клиническими проявлениями, позволяющими заподозрить ВТ, диагностический алгоритм состоит из оценки клинической вероятности развития тромбоза, определения уровня Д-димера и проведения УЗДС сосудов. У больных с низкой либо умеренной вероятностью развития ВТ нормальный уровень Д-димера позволяет исключить тромбоз и дополнительная диагностика в таких случаях не показана. Пациентам с низкой и умеренной вероятностью развития ВТ, но имеющим повышение уровня Д-димера, а также пациентам с высокой предтестовой вероятностью развития ВТ рекомендовано выполнение УЗДС.

Пациенты, у которых запланировано проведение внутрисердечного ЭФИ либо РЧА, с точки зрения клинических факторов риска могут представлять собой достаточно разнородную популяцию. Наряду с пациентами молодого возраста есть больные, у которых сочетание клинических факторов (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет, онкологическая патология) и технических аспектов самой процедуры (ее продолжительность, большой суммарный диаметр пункционного отверстия, длительная иммобилизация) могут повысить риск развития осложнений [2, 12]. Однако невысокая частота развития ВТЭО, описанная в литературе, позволяет отнести внутрисердечное ЭФИ и РЧА к вмешательствам, ассоциированным с низким риском развития ВТЭО [3—13].

Вопрос о роли определения уровня Д-димера в диагностике ВТ у пациентов после катетерных абляций является спорным. Ориентироваться на уровень Д-димера у этой категории пациентов для исключения или подтверждения ВТ не представляется возможным, так как несмотря на высокую чувствительность этот показатель обладает низкой специфичностью [2] и может быть повышен, в том числе на фоне пристеночных и межмышечных гематом, которые достаточно часто формируются у пациентов в области пункции.

Вопрос о рутинном анализе крови для определения уровня Д-димера всем пациентам перед РЧА специально не изучался. Как уже было сказано ранее, пациенты, подвергаемые катетерным вмешательствам, в большинстве случаев относятся к группе с низкой вероятностью развития ВТЭО. Согласно современным международным рекомендациям Американской коллегии торакальных врачей (American college of chest physicians — АССР) [17] таким пациентам при наличии у них нормального уровня Д-димера проведение дообследования для дальнейшего исключения ВТ не показано в связи с низкой вероятностью ВТЭО. Однако остается неясной ситуация в случае выполнения вмешательства у больных с умеренным/высоким риском ВТ (больных пожилого возраста, имеющих ВТЭО в анамнезе, при наличии онкологической патологии). В подобных клинических ситуациях низкая специфичность Д-димера также, вероятнее всего, будет ограничивать его диагностическую ценность. Тем не менее вопрос о возможности выявить больного с повышенным риском тромбоза после вмешательства представляет научный и практический интерес. Оценка предиктивной значимости Д-димера в отношении тромботических осложнений у коморбидных, пожилых больных, пациентов с факторами риска ВТ требует дальнейшего изучения [17, 18].

Основными клиническими проявлениями тромбоза вен нижних конечностей являются боль, отек, изменение

цвета кожных покровов. Однако особенность локализации ВТ у пациентов после катетерных вмешательств, а именно в области подвздошно-бедренного сегмента, обуславливает часто их бессимптомный характер. В таких случаях единственным способом верификации ВТ является выполнение УЗДС: при формировании тромбов в просвете вены визуализируются структуры различной эхогенности, плотности и степени окклюзии [19, 20]. В ряде исследований [11–13] было показано, что при проведении УЗДС тромбоз места пункции бедренных вен у пациентов после РЧА был верифицирован в 0–0,75% случаев, при этом ни один из них не сопровождался клиническими симптомами.

Вероятно, частота развития бессимптомного ВТ может быть выше указанной ранее, так как в ряде работ УЗДС выполняли больным только при наличии симптомов и этот факт не позволяет говорить об истинной частоте ВТ после катетерных вмешательств [3–10].

Профилактика ВТЭО у пациентов после катетерных вмешательств. Важными аспектами в профилактике ВТЭО у пациентов после катетерных вмешательств являются наиболее раннее удаление венозных интродьюсеров, минимальная длительность использования давящих повязок (в случае необходимости) в месте пункции вены, а также ранняя активизация пациентов [3, 12].

При выполнении внутрисердечного ЭФИ и РЧА у пациентов без фибрилляции предсердий (ФП) интраоперационное использование нефракционированного гепарина (НФГ) рекомендовано только в случаях длительного времени операции, а также при высоком риске ВТЭО [3, 21]. В исследовании М. Scheinman и соавт. [6] во время абляции НФГ не применяли, и частота ВТ составила 0,13%; в ряде других исследований, предусматривавших введение гепарина во время вмешательства [4, 5], частота ВТ была 0,3–0,56%. Однако немногочисленность исследований не позволяет сравнивать частоту развития ВТ в месте пункции на фоне интраоперационного введения гепарина и без него.

Таким образом, пациентам без ФП и, в связи с этим, не имеющим показаний к длительной терапии пероральными антикоагулянтами, адекватное введение гепарина во время катетерного вмешательства является залогом отсутствия ВТ места пункции.

Пациентам с ФП, которым проводится крио- или радиочастотная катетерная абляция устьев легочных вен, основу профилактики возникновения ВТ составляет как интра-, так и постоперационная антикоагулянтная поддержка [3]. Во время абляции этим пациентам необходимо создание антикоагуляционного фона с использованием НФГ с поддержанием целевого уровня АСТ не менее 300 с. Эти рекомендации в том числе применимы к пациентам, получавшим антикоагулянтную терапию (АКТ) до операции [3, 21–24].

В исследовании L. Naman и соавт. с целью профилактики ВТЭО у пациентов при радиочастотных воздействиях в левых отделах сердца по поводу ФП рассматривалось подкожное введение низкомолекулярного гепарина (НМГ) в терапевтической дозе по массе тела пациента первые 1–2 сут, в последующем назначали антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 200 мг/сут на срок до 1 мес (следует отметить, что в соответствии с рекомендациями того времени назначение АСК было предусмотрено, а в настоящее время нет). За время наблюдения у 3 (0,75%) из 400 больных был диагностирован ВТ на основании клинических проявлений [11].

АКТ при лечении ВТЭО у пациентов после катетерных вмешательств. Специальных исследований с целью определения тактики лечения ВТЭО у пациентов после катетерных вмешательств не проводилось, и указаний на алгоритм лечения в действующих рекомендациях нет. Также указанную нами группу пациентов не включали в исследования и регистры ни с варфарином, ни с новыми пероральными антикоагулянтами (НОАК).

Как уже было сказано ранее, сформировавшийся ВТ в месте пункции бедренной вены после катетерного вмешательства обладает высоким потенциальным риском для жизни пациента. Именно поэтому в случае его верификации требуется назначение АКТ.

Наиболее изученным и широко применяемым антагонистом витамина К является варфарин, эффективность которого при лечении ВТЭО убедительно доказана в многочисленных клинических исследованиях. Однако длительная терапия варфарином сопряжена с рядом сложностей, таких как необходимость подбора индивидуальной дозы препарата, потребность в постоянном (не реже 1 раза в месяц) лабораторном контроле уровня антикоагуляции — международное нормализованное отношение (МНО), множественные пищевые и лекарственные взаимодействия, влияние генетических особенностей пациентов (носительство полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VKORC1*) на антикоагулянтный эффект и риск геморрагических осложнений. Ограничения в применении варфарина стимулировали разработку и внедрение новых оральных антикоагулянтов, действие которых направлено на различные точки приложения в свертывании крови:

1. Прямые ингибиторы тромбина: дабигатран этексилат.
2. Прямые ингибиторы фактора Ха: ривароксабан, апиксабан, эдоксабан.

Прямых сравнений препаратов из группы НОАК при лечении ВТ, не связанных с катетерными вмешательствами, не проводилось. В каждом из исследований дабигатран, ривароксабан и апиксабан сравнивали с эноксапарином и/или варфарином, поэтому говорить о преимуществах какого-либо одного из препаратов НОАК является неоправданным. Важно отметить, что несмотря на узкое терапевтическое окно и сложности лабораторного контроля варфарин продолжает оставаться широко назначаемым препаратом. При наличии онкологической патологии в соответствии с современными рекомендациями назначение НМГ предпочтительнее.

Длительное время стандартная терапия ВТ предусматривала назначение парентеральных антикоагулянтов (НМГ в терапевтической дозе) с последующим переходом на пероральный прием антагонистов витамина К на протяжении как минимум 3 мес. Современные рекомендации по лечению ВТ, не связанного с катетерными вмешательствами, предполагают возможность начинать лечение с прямых пероральных антикоагулянтов: в случае ривароксабана и апиксабана — без предварительного использования НМГ, в случае дабигатрана и эдоксабана — после короткого стартового курса парентеральных антикоагулянтов [17].

Пациенты без ФП не нуждаются в длительной АКТ. Тем не менее в случае формирования ВТ требуется назначение антикоагулянтов. Однако, как уже было сказано ранее, вопрос о предпочтительном препарате не изучался, а продолжительность терапии остается объектом дискуссии.

Для больных с ФП важной особенностью является исходная потребность в постоянной АКТ. Обновленные ре-

комендации АССР выступают за предпочтительное использование НОАК у таких пациентов [17]. Однако важно отметить тот факт, что лечебная доза ривароксабана при VT является выше профилактической, назначаемой пациентам с ФП: по 15 мг дважды в сутки на протяжении 3 нед с последующим переходом на прием препарата в дозе 20 мг/сут. При этом коррекция дозы ривароксабана в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) не учитывается. Для апиксабана режим дозирования при лечении VT также отличается от профилактической дозы у пациентов с ФП: в течение первой недели препарат назначается в дозе по 10 мг дважды в сутки с последующим переходом на дозировку 5 мг дважды в сутки. Таким образом, лечебная доза этих препаратов выше той, которая назначается пациентам с ФП в профилактических целях. Однако данные о коррекции дозы НОАК при лечении VT в современных рекомендациях отсутствуют.

В нашем обзоре мы неоднократно указывали на то, что VT проксимальной локализации является потенциально жизнеугрожающим осложнением. В связи с этим пациентам с ФП в случае выявления VT в месте пункции бедренной вены после катетерных вмешательств целесообразен переход на лечебную дозу препарата и возобновление профилактической дозы после лизиса тромба при УЗ-контроле. Однако на сегодняшний день этот вопрос не изучен.

Вопрос о сроках продолжения АКТ у пациентов с ФП после катетерной абляции с целью профилактики VTЭО был изучен в исследовании L. Prudente и соавт. [9]. Исследователи оценивали различные сроки назначения терапии эноксапаринумом у 539 пациентов с ФП, которым была проведена РЧА устьев легочных вен. Всем пациентам был отменен прием варфарина за 4 дня до вмешательства под контролем МНО (целевой уровень на фоне отмены препарата — менее 2,0). Во время абляции вводили НФГ в дозе 130 Ед/кг массы тела и далее по 23 Ед/кг каждый 1 ч 30 мин под контролем уровня АСТ (целевой уровень — 300—350 с). Через 4 ч после процедуры всем пациентам была возобновлена АКТ варфарином на фоне подкожного введения НМГ в лечебной дозе 1 мг/кг. Были рассмотрены 3 схемы терапии НМГ после абляции: 1) в дозе 1 мг/кг каждые 12 ч на протяжении 5 сут; 2) в дозе 1 мг/кг каждые 12 ч на протяжении 3 сут; и 3) 0,5 мг/кг каждые 12 ч на протяжении 5 сут. На основании сопоставимой частоты VT после вмешательств авторы сделали вывод о том, что назначение эноксапарина в дозе 0,5 мг/кг каждые 12 ч на протяжении 5 сут также эффективно, как и доза 1 мг/кг каждые 12 ч в эти же сроки.

Заключение

Насколько же продолжительным должно быть лечение VT, сформировавшегося в месте пункции бедренной вены после катетерных вмешательств? Специальных рекомендаций по срокам лечения этой категории тромбоза нет. В современных рекомендациях указано, что длительность терапии пероральными антикоагулянтами после первого эпизода VT, спровоцированного хирургическим, терапевтическим вмешательством или травмой, составляет 3 мес. Однако полностью переносить практику лечения VT после хирургического вмешательства или травмы на больных с VT после катетерных вмешательств неправомерно в связи с отсутствием дополнительных факторов риска у большинства пациентов, подвергаемых трансвенозным катетерным вмешательствам (таких как длительная иммобилизация, кровопотеря, инфекция). Немногочисленные результаты динамического наблюдения говорят о возможности лизиса большинства тромбов в более ранние сроки лечения [13]. Целесообразность прекращения лечения пероральными антикоагулянтами в случае раннего лизиса тромба обусловлена опасностью геморрагических осложнений на фоне терапии любыми антикоагулянтами. Так, в исследовании Einstein-DVT у пациентов с острым симптомным тромбозом глубоких вен суммарная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений составила 8,1% в обеих группах (варфарина и ривароксабана), а регулярная оценка баланса соотношения риска тромботических событий и частоты кровотечений является основой безопасности лечения [25, 26].

Тем не менее настоящие рекомендации не указывают четких сроков оптимального лечения ТГВ после катетерных вмешательств. Для пациентов, перенесших VTЭО вне связи с РЧА, настоящие рекомендации предписывают минимальную длительность лечения 3 мес, при этом не предлагая ориентироваться на динамику данных УЗДС в пределах указанного срока лечения [3, 17]. Вопрос о том, насколько правомочно отменять АКТ на основании отсутствия признаков VT по данным УЗДС, является до конца не решенным вопросом. Проведение специальных исследований и регистров позволит ответить на вопрос об оптимальном лечении VT после РЧА и криоабляции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Руководство по кардиологии*. Под ред. акад. Чазова Е.И. В 4 т. Т. 3, М.: Практика; 2014. [*Rukovodstvo po kardiologii*. Pod red. akad. Chazova E.I. V 4 t. T. 3. M.: Praktika; 2014. (In Russ.)].
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. *Флебология*. 2015;9:2. [Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy. *Flebologiya*. 2015;9:2. (In Russ.)].
3. Burstein B, Barbosa RS, Kalfon E, Joza J, Bernier M, Essebag V. Venous Thrombosis after Electrophysiology Procedures: A Systematic Review. *Chest*. 2017;152(3):574-586. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.040>
4. Horowitz LN, Kay HR, Kutalek SP, Discigil KF, Webb CR, Greenspan AM, Spielman SR. Risks and complications of clinical cardiac electrophysiology studies: a prospective analysis of 1.000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:1261-1268. PMID: 3584718.
5. Hindricks G. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. *Eur Heart J*. 1993;14 (12):1644-1653. PMID: 8131762.
6. Scheinman MM. NASPE Survey on Catheter Ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18:1474-1478. PMID: 7479168.
7. Bohnen M, Stevenson WG, Tedrow UB, Michaud GF, John RM, Epstein LM, Albert CM, Koplan BA. Incidence and predictors of major complications from contemporary catheter ablation to treat cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2011;8(11):1661-1666. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.05.017>
8. Dagues N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, Arya A, Husser D, Rallidis LS, Kremastinos DT, Piorowski C. Complications of

- atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20(9):1014-1019. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2009.01493.x>
9. Prudente LA, Moorman JR, Lake D, Xiao Yuping, Greebaum H, Mangrum JM, DiMarco JP, Ferguson JD. Femoral vascular complications following catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2009; 26(1):59-64. <https://doi.org/10.1007/s10840-009-9402-y>
 10. Baman TS, Jongnarangsin K, Chugh A, Suwanagool A, Guiot A, Madenci A, Walsh S, Ilg KJ, Gupta SK, Latchamsetty R, Bagwe S, Myles JD, Crawford T, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F, Oral H. Prevalence and predictors of complications of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(6):626-631. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01995.x>
 11. Haman L, Parizek P, Maly R, Duda J, Maly J. Analysis of thrombotic complications after catheter ablation. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2006;49(1): 47-50. PMID: 16696443.
 12. Moubarak G, Bonhomme S, Vedrenne G, Bouletti C, Ollitrault J, Priollet P, Cador R, Cazeau S. Femoral vein thrombosis after right-sided electrophysiological procedures. *J Interv Card Electrophysiol.* 2013;38(3):155-158. <https://doi.org/10.1007/s10840-013-9832-4>
 13. Chen JY, Chang KC, Lin YC, Chou HT, Hung JS. Safety and outcomes of short-term multiple femoral venous sheath placement in cardiac electrophysiological study and radiofrequency catheter ablation. *Jpn Heart J.* 2004; 45:2:257-264. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0801082>
 14. Bruce Furie MD, Barbara C, Furie Ph.D. Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med.* 2008;359(9):938-949. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0801082>
 15. Кириенко А.И., Панченко Е.П., Андрияшкин В.В. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга. М.: Планида; 2012. [Kiryenko AI, Panchenko EP, Andriyashkin VV. *Venoznyy tromboz v praktike terapevta i khirurga.* М.: Planida; 2012. (In Russ.)].
 16. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing G-J, Kyle PA. Categorisation of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 14:1480-1483. <https://doi.org/10.1111/jth.13336>
 17. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 suppl):691-736. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2300>
 18. Goodacre S, Stevenson M, Wailoo A, Sampson F, Sutton AJ, Thomas S. How should we diagnose suspected deep-vein thrombosis? *QJM.* 2006;99(6): 377-388. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl051>
 19. Зубарев А.Р., Богачев В.Ю., Митьков В.В. *Ультразвуковая диагностика вен нижних конечностей.* М.: Видар;1999. [Zubarev AR, Bogachev VYu, Mitkov VV. *Ultrazvukovaya diagnostika ven nizhnikh konechnostey.* М.: Vidar; 1999. (In Russ.)].
 20. Котляров П.М., Зубарев А.Р., Дулин М.М. Ультразвуковой мониторинг вен нижних конечностей у пациентов с подозрением на острый тромбоз. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2002;4:71-76. [Kotlyarov PM, Zubarev AR, Dudin MM. Ultrazvukovoy monitoring ven nizhnikh konechnostey u patsiyentov s podozreniyem na ostryy tromboz. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika.* 2002;4:71-76. (In Russ.)].
 21. Zhou L, Keane D, Reed G, Ruskin J. Thromboembolic complications of cardiac radiofrequency catheter ablation: A review of the reported incidence, pathogenesis and current research directions. *J Cardiovascular Electrophysiology.* 1999;10:611-620. https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.194s
 22. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest.* 2001;119(1 suppl): 194-206. https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.194S-206S
 23. Scheinman M, Calkins H, Gillette P, Klein R, Lerman BB, Morady F, Sakse-na S, Waldo A. NASPE Policy Statement on Catheter Ablation: Personnel, Policy, Procedures, and Therapeutic Recommendations. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(3):789-799. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2003.00139.x>
 24. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJJr, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanec K, Natale A, Pappone C, Prys-towsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ. Heart Rhythm Society; European Heart Rhythm Association; European Cardiac Arrhythmia Society; American College of Cardiology; American Heart Association; Society of Thoracic Surgeons. Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. *Europace.* 9:335-379. <https://doi.org/10.1093/europace/eum120>
 25. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(7):841-844. <https://doi.org/10.1586/erc.11.62>
 26. Prins MH, Lensing AWA, Bauersachs R, van Bellen Bonno, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Raskob GE, Berkowitz SD, Wells PS, on behalf of the EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-2510. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>

Поступила 26.07.2018

Кардиопротективная роль артериальных кондуитов

А.В. ФРОЛОВ, Н.И. ЗАГОРОДНИКОВ

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

В обзорной статье изложено современное представление о роли использования в коронарном шунтировании артериальных кондуитов как особых трансплантатов, обладающих кардиопротективным действием.

Ключевые слова: артериальные кондуиты, коронарное шунтирование, кардиопротективная функция.

Cardioprotective role of arterial conduits

A.V. FROLOV, N.I. ZAGORODNIKOV

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

The review describes current vision about the role of arterial conduits usage in coronary artery bypass grafting as the specific transplants having cardioprotective action.

Keywords: arterial conduits, coronary artery bypass grafting, cardioprotective function.

Сведения об авторах:

Фролов Алексей Витальевич — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, старший научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ

Загородников Никита Игоревич — аспирант НИИ КПССЗ по направлению сердечно-сосудистая хирургия; e-mail: zn.cardio@gmail.com; тел.: +7(3842)64-0569 (автор, ответственный за переписку)

Введение

Еще недавно считалось, что некоторые артериальные кондуиты, в частности внутренняя грудная артерия (ВГА), за счет своей морфологии и схожести с коронарными артериями обладают наибольшей анатомической и физиологической конгруэнтностью, особенно в отношении передней нисходящей артерии (ПНА) и диагональной ветви (ДВ), став «золотым стандартом» в коронарном шунтировании (КШ). Наряду с ВГА в современной кардиохирургии для реваскуляризации миокарда активно применяются и другие артериальные кондуиты, такие как лучевая артерия (ЛА), правая желудочно-сальниковая артерия (ПЖСА) и более редкие варианты, которые в изолированном виде либо в комбинации с ВГА представляют собой широкий спектр для артериального КШ. Согласно рекомендациям ESC/EACTS 2018 г. во всех случаях, кроме редких, пациентам необходимо выполнить шунтирование как минимум одной артерии аутоартериальным кондуитом, предпочтительно в системе левой коронарной артерии (ЛКА), используя левую грудную артерию. Использование обеих ВГА и ЛА также считается более предпочтительным для шунтирования коронарных артерий (КА) вне системы ПНА, особенно для артерии системы ЛКА [1].

Вместе с тем, несмотря на такое обилие кондуитов и их активное применение в связи с хорошей состоятельностью в отдаленном периоде по сравнению с венами, в современных рекомендациях в последнее время все больше внимания уделяется механизмам, объясняющим не толь-

ко их долгосрочное функционирование, но и влияние на само коронарное русло. При сравнении венозных и артериальных кондуитов оказалось, что именно последние обладают особым профилактическим антиатерогенным потенциалом в отношении нативных КА, а значит, именно они способны значительно улучшить функцию сердечной мышцы.

С точки зрения профилактического потенциала артериальных кондуитов возможно рассмотреть три основных пути их реализации: во-первых, это использование кондуитов «in situ», при сохранении питающей ножки, а значит и возможности полноценной передачи вазоактивных веществ в дистальное русло, во-вторых, композитное или составное шунтирование, в основе которого к кондуиту «in situ» подшивается другой артериальный кондуит, и, наконец, в-третьих, применение свободных артериальных кондуитов, соединяющих аорту (Ао) и КА, обладающих также в определенной степени вазоактивной продукцией веществ за счет анатомической схожести между артерией-донором и артерией-реципиентом, образуя своеобразный артерио-артериальный континуум.

Артериальный кондуит «in situ»

Понятие «in situ» в отношении артериальных кондуитов для КШ всегда предполагает сохранение нативного кровотока через один из его концов: для ВГА — это ее проксимальная часть, исходящая от подключичной артерии, для ПЖСА — от желудочно-дуоденальной артерии. Фактически, пионером использования артериального кондуита «in situ» был канадский хирург А. Vineberg, который для реваскуляризации сердца использовал ВГА, имплантируя ее

дистальный конец напрямую в толщу миокарда. Данная операция, получившая широкое применение в 1950-х годах, стала носить название «процедура Вайнберга» [2]. Важно и то, что наряду с этим появились и другие модификации «in situ»: имплантация в миокард эпигастральной, селезеночной, межреберной артерий, физиологическим апофеозом которых стал впервые наложенный анастомоз между ВГА «in situ» и КА советским и российским ученым и хирургом В.И. Колесовым в 1964 г. [3]. Схожую эволюцию претерпела ПЖСА, пока ее также не стали активно использовать, начиная с 1980-х годов, практически одновременно канадец J. Рум и японец Н. Suma в варианте «in situ» для шунтирования преимущественно КА, расположенных на задней стенке сердца [4].

Иным подтипом применения артериального кондуита «in situ» является также секвенциальное («jumping» или «snake») шунтирование, когда одна и та же артерия, имеющая единую питающую ножку, анастомозируется с двумя КА и более либо с одной и той же, но на разных ее уровнях. Впервые такое шунтирование применил D. Johnson еще в 1970-х годах, однако обоснование указанная техника получила посредством А. Тестор [5], которая в настоящее время стала рутинно применяться в практике КШ.

Но в чем же заключается главное преимущество использования артериального кондуита «in situ»? Наиболее вероятным объяснением может быть именно наличие питающей ножки самого артериального трансплантата, которая максимально приближает создаваемую систему кондуита и нативной КА к физиологической, когда поток крови не только является естественным в проксимальном участке, но и не повреждается единство эндотелиального слоя. Тот факт, что ВГА можно с успехом использовать даже при повторных КШ, сохраняя свое положение «in situ», говорит о высоком анатомо-физиологическом потенциале, так как, вероятно, наличие проксимально отходящей ВГА от подключичной артерии в неотсеченном виде для использования ее как свободной графта имеет особое значение в долгосрочном функционировании кондуита [6]. Кроме этого, доказано, что ВГА с физиологической точки зрения является важным донором оксида азота (NO)/простаглин, имеет высокий резервный кровоток, высокую способность к вазодилатации, низкую чувствительность к вазоспазму, в ответ на тромбин отвечает релаксацией, а процесс липолиза в стенке происходит достаточно быстро, устраняя тем самым плацдарм для развития атеросклероза [7]. Все эти факторы надежно защищают ВГА от преждевременного атеросклероза. Однако, учитывая ее взаимодействие с нативной КА после наложения анастомоза, эти же факторы могут оказывать протективное влияние и на миокард в целом.

В работе T. Ferguson довольно подробно изложены пред-, интра- и послеоперационные факторы, влияющие на артериальную реваскуляризацию миокарда кондуитами «in situ», вместе с тем вопрос о том, почему такой вариант использования трансплантата наиболее физиологичный, выходит за рамки этой работы и, к сожалению, также не раскрывает его плюсы и минусы [8].

Одно из крупных и основных клинических исследований по изучению влияния артериальных кондуитов на нативные КА было проведено в Нью-Йорке и опубликовано в 2012 г. Группа ученых анализировала возможность различных кондуитов оказывать эффект на прогрессирование атеросклероза в ранее шунтируемых КА. В исследование вошли около 5000 пациентов после КШ, у которых в каче-

стве кондуитов использовались ВГА «in situ», ЛА и большая подкожная вена (БПВ). Авторы доказали, что в целом использование ВГА защищает шунтируемую артерию от рестеноза на 83%, ЛА на 76%, а БПВ только на 36% в отдаленном послеоперационном периоде [9]. Результаты другого исследования, проведенного в 2017 г. R. Sajjad и соавт., также убедительно показали, что даже у пациентов с умеренными стенозами КА прогрессирование атеросклероза идет намного медленнее в артериях, шунтируемых ВГА «in situ» по сравнению с БПВ, что также свидетельствует об их высокой протективной роли [10].

Механизм указанного феномена до конца не ясен. Имеются лишь отдельные факты, в совокупности говорящие не только о механической реканализации сосуда в обход его пораженного сегмента, но и о воздействии на него выбранного кондуита за счет, вероятно, биохимических и гистологических факторов. В частности, еще в 1998 г. Н. Nishioka и соавт. доказали достоверное различие между ВГА и БПВ у пациентов после проведенного КШ, так как кондуиты имели разную степень эндотелиальной секреции NO в дистальном участке шунта, а при введении пациентам цетилхолина, который способствовал продукции NO, огибающая артерия (ОА), шунтируемая ВГА, расширялась значительно сильнее, чем при ее шунтировании БПВ. В ходе анализа оказалось, что использование ВГА способствовало вазодилатации нижележащего участка КА за зоной дистального анастомоза в среднем на 7%, в то время как использование БПВ вызывало вазоконстрикцию на 9% от исходного диаметра КА [11].

В целом эндотелиальный слой сосуда имеет, вероятно, ключевое значение в протективных свойствах артериального русла после КШ. Кроме указанного фактора имеются данные о корреляции между прогрессированием коронарного атеросклероза и циркулирующими в крови эндотелиальными прогениторными клетками (ЭПК), которые ответственны за регенеративные процессы в сосудах, в частности в КА. Поэтому низкая их активность может предопределять более агрессивное течение атеросклероза в нативных КА, чему как раз могут противостоять в большей степени именно артериальные кондуиты [12].

Несмотря на свой относительно небольшой размер, ВГА — уникальный сосуд, в нормальном физиологическом состоянии кровоснабжает огромное количество важнейших анатомических структур, среди которых можно выделить перикард, диафрагмальный нерв, грудину, переднюю часть грудной и брюшной стенок, молочную железу, а также диафрагму. Обладая таким широким полем кровоснабжения, ВГА также продуцирует большое количество NO, защищающего артерии указанных органов от вазоспазма [13]. В экспериментальной работе с использованием иммуногистохимических методов M. Vuuyukates и соавт. показали, что более долгое нахождение ВГА в состоянии «in situ», включая ее полную системную перфузию без наложения клипа на дистальную часть после ее выделения вплоть до момента непосредственного формирования анастомоза с КА, способствует лучшей продукции ВГА вазоактивных веществ за счет максимально длительного сохранения анатомического единства эндотелиального слоя на всем ее протяжении [14]. Указанный факт также позволяет объяснить, что главным преимуществом «in situ» является именно такое максимальное анатомо-гистологическое единство активного внутреннего слоя ВГА, который начинается еще в подключичной артерии и продолжается далее в ее бифур-

кацию, состоящую из *a. musculophrenica* и *a. epigastrica superior*.

Композитное шунтирование на основе артериального кондуита «in situ»

Еще одним путем реализации коронарной протекции от атеросклероза после выполнения КШ является другая, схожая модель, когда к артериальному кондуиту «in situ» подшивается другой артериальный кондуит, создавая тем самым некоторое подобие сосудистого «неодерева», продуцирующего вазоактивные вещества. Первые исследования композиционного шунтирования были начаты еще в 1980-х годах, и одним из классических примеров стал так называемый Т-шунт, предложенный А. Тестор [15]. В начале 1990-х годов итальянец А. Салафиге также активно внедрял этот вид шунтирования, при котором в качестве дополнительного, подшиваемого артериального кондуита использовались ВГА, ПЖСА, ЛА и нижняя эпигастральная артерия [16]. В настоящее время существует большое количество вариантов композиционного артериального шунтирования [17]. Зачастую секвенциальное шунтирование, о котором говорилось выше, сочетается с композиционным, и таким образом удается реваскуляризировать максимально возможное количество КА, особенно в условиях Off-pump и в рамках технологии «no-touch aorta» [18].

Механизм, лежащий в основе протективного действия шунтируемых КА, аналогичен первому варианту за счет, прежде всего, артерии-донора ВГА «in situ». Указанное действие подтверждается опять-таки результатами исследования 2012 г. К. Димитрова и соавт., в котором ЛА использовали в композите с ВГА также с положительным влиянием на КА [9].

Но кроме высокой вазоактивности самой ВГА, в ходе композиционного аутоартериального шунтирования существует еще и другой механизм, способный дополнительно улучшать кровоток по нативным КА, защищая их от атеросклероза. Так, ранее в работе А. Роузе и соавт. было продемонстрировано, что использование ЛА в качестве Y-графта с ВГА «in situ» приводило к увеличению кровотока, поступающего в КА, в 2, 3 раза [19]. В другом интересном исследовании М. Лемма и соавт., известных специалистов в области композиционного шунтирования, сравнивали воздействие кровотока на стенку ВГА «in situ» и ВГА «in situ» в композите с ЛА. Было доказано, что непосредственно после наложения составного анастомоза по нему пассивно увеличивался кровоток за счет низкого сопротивления в системе Y-композиционного шунта. С другой стороны, увеличение потока через такой шунт приводило к росту напряжения сдвига сосудистой стенки за счет большего трения жидкости, вызывая более мощный выброс NO, чем при обычных условиях. Авторы отметили, что вследствие большого количества NO происходила дополнительная вазодилатация ВГА, особенно на 5-е сутки после реваскуляризации миокарда [20]. Указанный механизм играет важную роль в кардиопротективном эффекте артериальных кондуитов, что суммарно делает второй путь реализации профилактики КА от атеросклероза еще более продуктивным, чем первый.

Однако в ходе клинко-ангиографического исследования Y. Нванг и соавт., в котором авторы сравнили проходимость и состоятельность шунтов спустя 5 лет и клинические проявления кардиоваскулярных событий в отдаленном периоде между группами бимаммарного коронарного шунтирования (БиМКШ) «in situ» и композиционного шунти-

рования с использованием обеих ВГА, никакой достоверной разницы обнаружено не было [21].

Вместе с тем эти же авторы в другом исследовании показали, что даже использование в качестве такого свободного кондуита ПЖСА в сравнении с правой ВГА в композите с левой ВГА «in situ» также в сроки до 5 лет согласно ангиографическим показателям и крупным кардиоваскулярным событиям в отдаленном периоде не имеет достоверной разницы между используемыми трансплантатами [22]. Все это требует дальнейшего более детального изучения композиционного шунтирования как такового и его кардиопротективного эффекта.

Свободные артериальные кондуиты между аортой и КА

В настоящее время существует множество примеров, когда используются различные свободные артериальные кондуиты. Однако наиболее часто между Ао и КА в настоящее время применяются ЛА [23], ВГА [24] и в редких случаях ПЖСА [25]. Наибольший опыт имеется в отношении свободного кондуита ЛА. Так, в исследовании D. Там и соавт. была показана протективная роль свободной ЛА, особенно в отношении правой КА (ПКА) и ОА в сравнении с БПВ, причем независимо как у мужчин, так и у женщин [26].

По всей вероятности, одним из положительных эффектов, несмотря на свободную, «отсеченную» от питающей ножки форму такого кондуита, и прежде всего ВГА и ПЖСА, является некоторый сохраняющийся артерио-артериальный континуум. Так или иначе, анатомо-физиологическая схожесть любой свободной артерии-донора, артерии-кондуита и артерии-реципиента, способность продуцировать антиатерогенные и вазоактивные вещества порождают благоприятный фон для профилактики прогрессирования атеросклероза в нативных КА.

R. Tranbaugh и соавт. на более чем 13 000 пациентов в отдаленном периоде после КШ показали, что свободный кондуит ЛА предпочтительнее БПВ, особенно у пациентов моложе 70 лет. Кроме этого, авторы отметили, что даже у пациентов более старшего возраста тактика с использованием второго кондуита в качестве ЛА в ряде случаев также возможна [27]. В другом исследовании японские ученые при ангиографическом сравнении использования свободного кондуита правой ВГА и правой ВГА «in situ» в ранние сроки и через 1 год пришли к выводу, что обе методики достоверно сопоставимы, однако отметили, что лучшим выбором является применение «in situ» ВГА, что отражает тот потенциал, который несет в себе артериальный кондуит, имеющий питающую ножку [28].

В литературе описаны редкие случаи использования свободного кондуита ПЖСА, который накладывается между Ао и нативной КА, и такие сведения немногочисленные [29], так как требуют технически непростого наложения проксимального анастомоза с использованием фрагмента БПВ или аутоперикарда [30], а протективное действие такого кондуита вообще не изучено в положении Ао-КА.

Вместе с тем единая артерио-артериальная взаимосвязь, создаваемая между Ао, любым свободным артериальным кондуитом и КА, так или иначе формирует морфофункциональную систему «кондуит—артерия», в которой в силу большой схожести как гистологии, так и возможности продукции вазоактивных веществ создается благоприятный фон для воздействия на коронарное русло.

Интересные исследования, косвенно говорящие о мощном кардиопротективном потенциале артериальных

кондуитов, можно найти в области смежной эндоваскулярной хирургии. В небольшой работе Н. Могі и соавт., посвященной проблеме патологических изменений в области стентирования как голометаллическими стентами, так и с лекарственным покрытием ВГА, зоны анастомоза с КА и самой КА, было показано, что процесс неоатеросклероза возникал чаще именно в зоне самого стента, находящегося в КА. Ссылаясь на биохимические и гистологические факторы ВГА, авторы доказывают, почему она способна активно противостоять новому механическому поражению, т.е. хирургической травме, полученной в ходе имплантации стента. В этой же работе приводится пример сравнения стентирования ВГА и БПВ, в котором исследователи S. Yazdani и соавт. продемонстрировали, что стентированные аутовены на 39% (33% для голометаллических и 44% для стентов с лекарственным покрытием) более склонны к дальнейшему развитию атеросклероза и изменениям в них по сравнению с ВГА [31].

Многочисленные ангиографические исследования также показали, что имплантация стента в КА, несмотря на устраняемый стеноз или даже окклюзию, нарушает функцию самой КА и ее способность к дальнейшей защите от развития неоатеросклероза, вместе с тем кондуиты КШ, в частности аутоартериальные, способны противостоять этому, осуществляя свой кардиопротективный эффект за счет адекватного поддержания системного давления и продукции вазоактивных веществ [32].

Известные трансрадиальные манипуляции на КА приводят к повреждениям интимы и регуляции вазодилататор-

ной функции ЛА за счет катетерного инструментария, вместе с тем описаны случаи, например Е. Dawson и соавт., в которых утверждается, что после указанных процедур через ЛА последняя восстанавливается спустя 3 мес [33]. Возможно, такая реактивность в плане восстановления функции и морфологии также может играть роль в протективном эффекте при наложении ЛА в качестве коронарного шунта.

Заключение

Изучение артериальных кондуитов в контексте их кардиопротективной роли играет очень важную не только фундаментальную, но и практическую роль. Несмотря на незначительный процент выполнения КШ с использованием аутоартерий, непосредственные и отдаленные результаты в целом превосходят таковые по сравнению с применением в качестве основных трансплантатов БПВ. Причин на то существует много, но одной из них, возможно, является как раз недооценка протективной функции КА после аутоартериального КШ. Современные гистохимические и молекулярно-генетические методы исследования позволяют в будущем понять существующую инертность в применении артерий в качестве кондуитов и расширить новые горизонты для их более частого использования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso, Adrian P Banning, Umberto Benedetto, Robert A Byrne, Jean-Philippe Collet, Volkmar Falk, Stuart J Head, Peter Jüni, Adnan Kastrati, Akos Koller, Steen D Kristensen, Josef Niebauer, Dimitrios J Richter, Petar M Seferović, Dirk Sibbing, Giulio G Stefanini, Stephan Windecker, Rashmi Yadav, Michael O Zembala, ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/EACTS. Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, 2018; ehy394. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
2. Katrapati P, George JC. Vineberg operation: a review of the birth and impact of this surgical technique. *The Annals of Thoracic Surgery*. 86(5):1713-1716. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.05.072>
3. Sedov VM, Nemkov AS. Vasiliy Ivanovich Kolesov: pioneer of coronary surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 45(2):220-224. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt605>
4. Suma H. The Right Gastroepiploic Artery Graft for Coronary Artery Bypass Grafting: A 30-Year Experience. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 49(4):225-231. https://doi.org/10.1007/s3-540-30084-8_21
5. Tector AJ, Schmahl TM. Techniques for multiple internal mammary artery bypass grafts. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1984;38(3):281-286. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(10\)62252-7](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(10)62252-7)
6. Nwaejike N, Tennyson C, Mosca R. Reusing the patent internal mammary artery as a conduit in redo coronary artery bypass surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2016;22:3:346-350. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv338>
7. Otsuka F, Yahagi K, Sakakura K, Virmani R. Why is the mammary artery so special and what protects it from atherosclerosis? *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2013;2(4):519-526. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.06>
8. Ferguson TB Jr. Physiology of in-situ arterial revascularization in coronary artery bypass grafting: Preoperative, intraoperative and postoperative factors and influences. *World Journal of Cardiology*. 2016;8(11):623-637. <https://doi.org/10.4330/wjc.v8.i11.623>
9. Dimitrova KR, Hoffman DM, Geller CM, Dincheva G, Ko W, Tranbaugh RF. Arterial grafts protect the native coronary vessels from atherosclerotic disease progression. *The Annals of Thoracic Surgery*. 94(2):475-481. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.04.035>
10. Raza S, Blackstone EH, Houghtaling PL. Natural History of Moderate Coronary Artery Stenosis After Surgical Revascularization. *The Annals of Thoracic Surgery*. 105(3):815-821. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.08.053>
11. Nishioka H, Kitamura S, Kameda Y, Taniguchi S, Kawata T, Mizuguchi K. Difference in acetylcholine-induced nitric oxide release of arterial and venous grafts in patients after coronary bypass operations. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 13(2):236. [https://doi.org/10.1016/s1053-0770\(99\)90106-4](https://doi.org/10.1016/s1053-0770(99)90106-4)
12. Briguori C, Testa U, Riccioni R, Colombo A, Petrucci E, Condorelli G, Mariani G, D'Andrea D, De Micco F, Rivera NV, Puca AA, Peschle C, Condorelli G. Correlations between progression of coronary artery disease and circulating endothelial progenitor cells. *FASEB J*. 2010;24(6):1981-1988. <https://doi.org/10.1096/fj.09-138198>
13. Sajja LR, Mannam G. Internal thoracic artery: anatomical and biological characteristics revisited. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 23(1):88-99. <https://doi.org/10.1177/0218492314523629>
14. Buyukates M, Kandemir O, Gun BD, Aktunc E, Kurt T. Immunohistochemical Comparison of Traditional and Modified Harvesting of the Left Internal Mammary Artery. *Texas Heart Institute Journal*. 2007;34(3):290-295.
15. Raja SG. Composite arterial grafting. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 4(4):523-533. <https://doi.org/10.1586/14779072.4.4.523>
16. Calafiore AM, Di Giammarco G, Luciani N, Maddestra N, Di Nardo E, Angelini R. Composite arterial conduits for a wider arterial myocardial revascularization. *The Annals of Thoracic Surgery*. 58(1):185-190. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)91097-9](https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)91097-9)
17. Yuan SM, Shinfeld A, Raanani E. Configurations and classifications of composite arterial grafts in coronary bypass surgery. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2008;9(1):3-14. <https://doi.org/10.2459/jcm.0b013e3280110628>
18. Nakajima H, Kobayashi J, Toda K, Fujita T, Iba Y, Shimahara Y, Kitamura S. Safety and efficacy of sequential and composite arterial grafting to more than five coronary branches in off-pump coronary revascularisation: assess-

- ment of intra-operative and angiographic bypass flow. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 37(1):94-99. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.06.047>
19. Roysse AG, Roysse CF, Groves KL, Yu G. Blood flow in composite arterial grafts and effect of native coronary flow. *The Annals of Thoracic Surgery*. 68(5):1619-1622. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)00862-0](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)00862-0)
 20. Lemma M, Innorta A, Pettinari M, Mangini A, Gelpi G, Piccaluga M, Danna P, Antona C. Flow dynamics and wall shear stress in the left internal thoracic artery: composite arterial graft versus single graft. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006;29(4):473-478. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.01.035>
 21. Hwang H, Kim J, Cho K, Kim K. Bilateral Internal Thoracic Artery In Situ Versus Y-Composite Graftings: Five-Year Angiographic Patency and Long-Term Clinical Outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011;92(2):579-586. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.03.145>
 22. Hwang HY, Cho KR, Kim KB. Equivalency of Right Internal Thoracic Artery and Right Gastroepiploic Artery Composite Grafts: Five-Year Outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery*. 96(6):2061-2068. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.07.003>
 23. Kim D, Lee S, Joo H, Yoo K, Youn Y. Effect of the proximal anastomosis site on mid-term radial artery patency in off-pump coronary artery bypass. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;54(3):475-482. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy059>
 24. Uchida K, Imoto K, Karube N. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;21(5):500-502. <https://doi.org/10.5761/atcs.nm.14-00301>
 25. Eda T, Matsuura A, Miyahara K, Takemura H, Sawaki S, Yoshioka T. Transplantation of the Free Gastroepiploic Artery Graft for Myocardial Revascularization: Long-Term Clinical and Angiographic Results. *The Annals of Thoracic Surgery*. Elsevier BV. 2008;85(3):880-884. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.10.050>
 26. Tam DY, Deb S, Nguyen B, Ko DT, Karkhanis RI. The radial artery is protective in women and men following coronary artery bypass grafting — a sub-study of the radial artery patency study. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. AME Publishing Company. 2018;7(4):492-499. <https://doi.org/10.21037/acs.2018.05.19>
 27. Tranbaugh RF, Schwann TA, Swistel DG, Dimitrova KR, Al-Shaar L, Hoffman DM, Habib RH. Coronary Artery Bypass Graft Surgery Using the Radial Artery, Right Internal Thoracic Artery, or Saphenous Vein as the Second Conduit. *The Annals of Thoracic Surgery* [Internet]. Elsevier BV. 2017; 104(2):553-559. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.11.017>
 28. Fukui T, Tabata M, Manabe S, Shimokawa T, Morita S, Takanashi S. Angiographic outcomes of right internal thoracic artery grafts in situ or as free grafts in coronary artery bypass grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Elsevier BV. 2010;139(4):868-873. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.05.033>
 29. Huh JH, Lee KH, Cho KR, Hwang HY, Kim K-B. Spasm and Reopening of the Right Gastroepiploic Artery Conduit After Coronary Artery Bypass Grafting. *The Annals of Thoracic Surgery*. Elsevier BV. 2017;104(1):138-144. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.09.104>
 30. Guo-Wei He. *Arterial grafting for coronary artery bypass surgery*. Second edition. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2006.
 31. Mori H, Braumann R, Torii S, Jinnouchi H, Harari E, Kutys R. Pathology of stent implantation in internal mammary artery. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*. Springer Nature. 2017. <https://doi.org/10.1007/s12928-017-0504-7>
 32. Fortier JH, Ferrari G, Glineur D, Gaudino M, Shaw RE, Ruel M. Implications of coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention on disease progression and the resulting changes to the physiology and pathology of the native coronary arteries. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. Oxford University Press (OUP). 2018. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy171>
 33. Dawson EA, Rathore S, Cable NT, Wright DJ, Morris JL, Green DJ. Impact of Introducer Sheath Coating on Endothelial Function in Humans After Transradial Coronary Procedures. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2010;3(2):148-156. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.109.912022>

Поступила 07.10.2018

Прогностическая значимость индекса SAME-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении недостижения целевого уровня антикоагуляции и риска развития тромботических событий у больных, получающих терапию варфарином, (результаты проспективного 10-летнего наблюдения)

Е.С. КРОПАЧЕВА, О.А. ЗЕМЛЯНСКАЯ, А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ, Е.П. ПАНЧЕНКО

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

В соответствии с современными рекомендациями при назначении варфарина не менее 70% значений МНО должны попадать в целевой диапазон. Стабильность значений МНО определяется комплексом различных факторов, в связи с чем идентифицировать пациентов, у которых высока вероятность недостижения целевой антикоагуляции, достаточно трудно. Единственным валидированным в настоящее время является индекс SAME-TT₂R₂, однако результаты ряда исследований показали отсутствие его влияния на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), несмотря на возможность предсказать некомплаентных пациентов. ФП тесно связана с возрастом пациента, а также с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет. В связи с этим актуальным представляется оценка влияния индекса коморбидности Charlson, определяющего соматическую тяжесть больных, на достижение целевой антикоагуляции и развитие прогноз-определяющих негативных событий у больных ФП, получающих терапию варфарином. По данным проспективного 10-летнего наблюдения за 250 больными с ФП, получающими терапию варфарином, выявлено, что число больных, определенных как потенциально некомплаентные в соответствии с индексом SAME-TT₂R₂, было 11,6%. Сравнение индекса SAME-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson показало сопоставимый профиль прогностической значимости в отношении значения TTR < 70% (AUC=0,650 и AUC=0,655 соответственно, $p=0,9209$ для различия). При этом диагностически значимым критерием для индекса SAME-TT₂R₂ было значение 1 балл, а для индекса коморбидности Charlson — 3 балла. Оценка прогностической значимости индекса SAME-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении развития всех нарушений мозгового кровообращения (включая фатальные и нефатальные инсульты и транзиторную ишемическую атаку) продемонстрировала сопоставимую прогностическую ценность обоих индексов. (AUC=0,616 и AUC=0,692 соответственно, $p=0,2874$ для различия). Индекс коморбидности Charlson показал свое преимущество перед индексом SAME-TT₂R₂ при отдельной оценке частоты сердечно-сосудистой смерти (AUC=0,835 и AUC=0,701 соответственно, $p=0,0066$ для различия) и суммарной конечной точки, включавшей в себя все фатальные и нефатальные тромботические осложнения (AUC=0,769 и AUC=0,671 соответственно, $p=0,0395$ для различия).

Ключевые слова: варфарин, время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне, TTR (time in therapeutic range), индекс SAME-TT₂R₂, индекс коморбидности Charlson.

Prognostic value of the SAME-TT₂R₂ index and Charlson Comorbidity Index for the non-target anticoagulation and risk of thrombotic events in warfarin-treated patients (results of 10-years prospective study)

E.S. KROPACHEVA, O.A. ZEMLYANSKAYA, A.B. DOBROVOLSKY, E.P. PANCHENKO

Institute of the Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Warfarin therapy requires that at least 70% INR achieve target range 2.0—3.0. Stability of INR values is determined by many factors. It is difficult to identify the patients, who have a high likelihood of lacking to achieve the target INR. Among 250 patients with atrial fibrillation, receiving warfarin, the number of patients with SAME-TT₂R₂ >2 was 11.6%. Comparison of the SAME-TT₂R₂ index and Charlson Comorbidity Index showed a comparable prognostic values for TTR <70% (AUC=0.650 and AUC=0.655 respectively, $p=0.9209$ for difference). 1 point for SAME-TT₂R₂ index and 3 points for Charlson Comorbidity Index were diagnostic criteria. Comparison of the SAME-TT₂R₂ index and Charlson Comorbidity Index showed a comparable prognostic values for all ischemic strokes (AUC=0.616 and AUC=0.692 respectively, $p=0.2874$ for difference). Charlson Comorbidity Index showed the advantage of the SAME-TT₂R₂ index in accessing the frequency of cardio-vascular death (AUC=0.835 and AUC=0.701 respectively, $p=0.0066$ for difference) and total end point, included all fatal and non-fatal thrombotic events (AUC=0.769 and AUC=0.671 respectively, $p=0.0395$ for difference).

Keywords: warfarin, target INR, TTR, SAME-TT₂R₂ index, Charlson Comorbidity Index.

Сведения об авторах:

Кропачева Е.С. — к.м.н., н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: katekrab@list.ru; тел.: +7(916)676-0695 (автор, ответственный за переписку)

© Коллектив авторов, 2019

Землянская Оксана Александровна — к.м.н., м.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Добровольский Анатолий Борисович — д.м.н., проф., гл.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Панченко Елизавета Павловна — д.м.н., проф., рук. отдела клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Введение

Основой эффективности и безопасности терапии варфарином является создание адекватной антикоагуляции [1–3]. Стабильность антикоагуляции отражает показатель TTR (английская аббревиатура — time in therapeutical range), представляющий собой процент значений МНО внутри терапевтического диапазона у больного на протяжении терапии. В настоящее время требования к значению TTR повысились, и в соответствии с современными представлениями необходимо стремиться к достижению TTR $\geq 70\%$. Именно такие значения МНО способствуют снижению риска ишемического инсульта и системных тромбоэмболий, в то время как при среднем значении TTR $< 60\%$ эффективность антагонистов витамина К не отличается от плацебо [4].

Достичь целевых значений МНО удастся не всегда. Так, по данным рандомизированных клинических иссле-

дований, сравнивающих прямые пероральные антикоагулянты с варфарином, число пациентов, находящихся в целевом диапазоне МНО, составляет 58–67% [5–7]. Данные регистров свидетельствуют, что в условиях реальной клинической практики вне целевой антикоагуляции находятся от 40 до 60% пациентов [8–12]. Наблюдение больных в условиях коагуляционных клиник и кабинетов повышает стабильность значений МНО, однако и в таких условиях число пациентов с нецелыми значениями TTR достигает 30% [13, 14].

Стабильность значений МНО зависит от многих факторов [15–18], и идентифицировать пациентов, у которых высока вероятность недостижения целевых значений МНО, достаточно трудно. В 2013 г. для оценки предполагаемой некомплаентности пациентов был предложен индекс SAME-TT₂R₂ [15], который был валидирован в последующем на различных популяциях [16–22]. Факторы, входящие в данный индекс, указаны в **табл. 1**. Проведенный

Таблица 1. Индекс SAME-TT₂R₂

Аббревиатура	Показатель		Баллы
	Sex female	Женский пол	1
A	Age <60	Возраст моложе 60 лет	1
Me	Medical history	Более 2 сопутствующих заболеваний (АГ, ИБС, инфаркт миокарда, АПАНК, ХСН, инсульт в анамнезе, сахарный диабет, заболевания печени/почек)	1
T	Treatment	Взаимодействующие лекарства (амиодарон)	1
T ₂	Tobacco use	Курение	2
R ₂	Race	Раса (не белая)	2

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АПАНК — атеросклероз периферических артерий нижних конечностей; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2. Индекс коморбидности Charlson

Баллы	Заболевание
1	Инфаркт миокарда Хроническая сердечная недостаточность Поражение периферических сосудов (перемежающая хромота, аневризма аорты 6 см и более, гангрена) Преходящее нарушение мозгового кровообращения/инсульт с минимальными остаточными явлениями Деменция Хронические заболевания легких Болезни соединительной ткани Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки Легкое поражение печени (без портальной гипертензии, включая хронический гепатит) Сахарный диабет без осложнений
2	Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией Умеренная или тяжелая хроническая болезнь почек Диабет с поражением органов (ретинопатия, нефропатия, нейропатия) Злокачественная опухоль без метастазов Острый и хронический лимфолейкоз или миелолейкоз Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Злокачественные опухоли с метастазами Синдром приобретенного иммунодефицита (болезнь, а не только вирус)

метаанализ 2018 г. [22], включивший 16 исследований, подтвердил предсказательную значимость индекса SAME-TT₂R₂ в отношении недостижения адекватной антикоагуляции. В то же время в ряде исследований показано отсутствие влияния индекса SAME-TT₂R₂ на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), несмотря на возможность предсказать некомплаентных пациентов [14, 20, 23].

Иным подходом к оценке прогноза у больных отличаются индексы, оценивающие соматическую тяжесть больных. Среди существующих сегодня систем оценки коморбидности наиболее распространены шкала ICED и индекс Charlson [24]. Последний представляет собой балльную оценку сопутствующих заболеваний, а также при расчете добавляется один балл на каждые десять лет жизни после 50 лет (табл. 2). Наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями факторами оценки являются сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественные новообразования. Индекс коморбидности Charlson был предложен именно для оценки прогноза у больных, и исследования последних лет подтверждают его значимость как предиктора выживаемости после операций на клапанах сердца, онкологической патологии, трансплантации почки и др. [24–28]. Данные французского регистра продемонстрировали достоверную корреляцию высокого балла по шкале коморбидности Charlson с низким значением TTR у больных с ФП, получающих варфарин [29].

Возможность выявления больных, заведомо некомплаентных при терапии варфарином, представляет собой актуальную задачу в связи с возможностью выбрать сразу прямые пероральные антикоагулянты. Однако с практической точки зрения важно, чтобы расчетный индекс не только позволял предположить у конкретного больного вероят-

ность недостижения целевой антикоагуляции, но и имел прогностическое значение в отношении развития у него неблагоприятных событий.

Поэтому целью нашего исследования было на основании 10-летнего наблюдения за больными с ФП, получающими варфарин, сравнить предсказательную значимость индекса SAME-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении недостижения целевых значений TTR и развития тромботических осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин.

Материал и методы

Критерии включения

В отделе клинических проблем атеротромбоза НИИЦ кардиологии МЗ РФ (ранее ФГБУ РК НПК МЗ РФ) на протяжении последних 15 лет создана система патронажа и осуществляется проспективное наблюдение за больными, принимающими антагонисты витамина К. В соответствии с поставленными целями настоящее исследование включило в себя фрагмент 10-летнего проспективного наблюдения (медиана наблюдения 6 лет, в среднем 7,2±4,8 года) за 250 пациентами с ФП, получающими терапию варфарином. Всем пациентам варфарин назначали в соответствии с существующим алгоритмом подбора индивидуальной дозы с достижением целевых значений МНО. На протяжении периода наблюдения значения МНО после подбора дозы контролировали 1 раз в 4–6 нед. Основой проводимого анализа послужили данные клинико-лабораторного обследования, информация о сопутствующей терапии, а также значения МНО на протяжении всего периода наблюдения. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

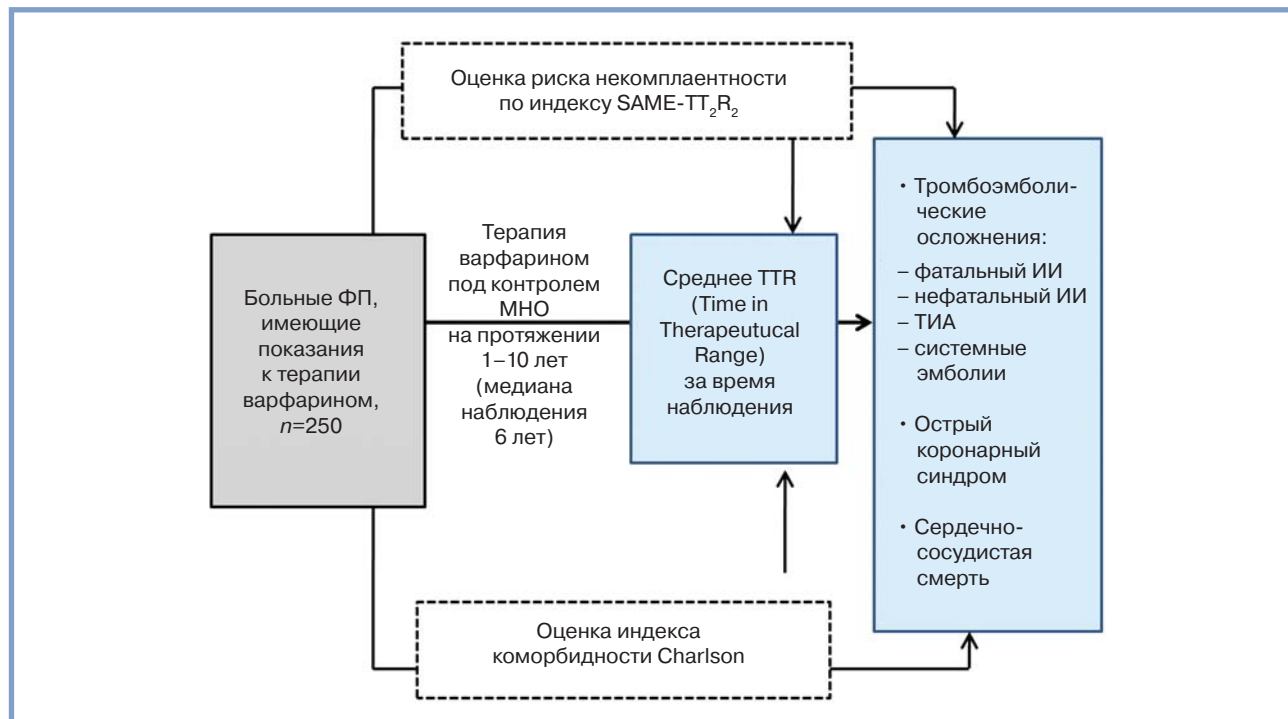


Рис. 1. Дизайн исследования.

ИИ — ишемический инсульт; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Методы исследования

Анализ коагулограммы с определением протромбинового времени, процента по Квику и расчет МНО проводили непосредственно после получения образца крови с использованием тромбопластина STA Neoplastin Plus («Diagnostica Stago», Франция) с международным индексом чувствительности 1,25.

Значение TTR (Time in Therapeutic Range) — время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне — рассчитывали традиционным методом как число значений МНО, разделенное на общее число измерений за время наблюдения. Результат представлен в виде процентов.

Для всех больных были рассчитаны индекс SAMe-TT₂R₂ и индекс коморбидности Charlson в соответствии с оригинальным источником [15, 24].

Конечные точки

На протяжении периода наблюдения учитывали все фатальные и нефатальные тромботические осложнения:

1) тромбоземболические осложнения: фатальный и нефатальный ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака и системные тромбоземболии, диагноз которых ставили на основании клинической картины и инструментального обследования в соответствии с критериями ВОЗ;

2) острый коронарный синдром, диагностированный в соответствии с диагностическими критериями национальных рекомендаций;

3) сердечно-сосудистая смерть, к которой относили внезапную сердечно-сосудистую смерть (смерть, наступившую в присутствии свидетелей в течение 1 ч от начала сердечного приступа) и смерть от прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ данных проводили с использованием статистических программ Statistica 10. Для оценки достоверности межгрупповых различий был использован непараметрический критерий Манна—Уитни, а также точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Для определения прогностического порогового значения индекса SAMe-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении недостижения целевых значений TTR и развития тромботических осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин был проведен ROC-анализ.

Клиническая характеристика больных

В исследование были включены 250 больных с ФП (139 мужчин и 111 женщин) в возрасте от 40 до 85 лет (средний возраст составил 64,9±8,6 года). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 3.

Подробная характеристика пациентов описана нами ранее [30]. Основу когорты составляли больные высокого тромботического риска, имеющие по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥4, таких больных было 46%, а средняя сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 3,3±1,79.

Высокий тромботический риск у больных обусловлен высокой частотой встречаемости основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: артериальная гипертензия (80%), ишемическая болезнь сердца (34%) и хроническая сердечная недостаточность (32,8%). Нарушения углеводного обмена имели 28% больных, исходное снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин отмечено у 21,6% пациентов. Каждый пятый пациент получал сочетание варфарина с одним или двумя антикоагулянтами в связи с операцией реваскуляризации миокарда в анамнезе или после перенесенного острого коронарного синдрома.

Таблица 3. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (n=250)

Показатель	Число больных
Возраст, лет, $M \pm SD$	64,9±8,6
Мужчины/женщины, n (%)	139/111 (55,6/44,4)
Средний балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, $M \pm SD$ (25%; 75%)	3,3±1,79 (2; 4)
Больные с ФП, имевшие по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥4 баллов, n (%)	115 (46)
Ишемический инсульт/системные эмболии в анамнезе, n (%)	46 (18,4)
Артериальная гипертензия, n (%)	200 (80)
ИБС (острый коронарный синдром в анамнезе или стабильная стенокардия), n (%)	87 (34,8)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	82 (32,8)
Сахарный диабет/нарушение гликемии натощак, n (%)	70 (28)
Сахарный диабет с поражением органов-мишеней, n (%)	24 (9,6)
Клиника перемежающейся хромоты, n (%)	23 (9,2)
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) <60 мл/мин/1,73м ² , n (%)	54 (21,6)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	9 (3,6)
Снижение когнитивных функций, n (%)	67 (26,8)
Курение, n (%)	31 (12,4)
Сочетание варфарина с одним/двумя антиагрегантами, n (%)	53 (21,2)
Терапия амиодароном, n (%)	17 (6,8)
Среднее TTR, %, $M \pm SD$	73,2 ± 12,7
Медиана значений TTR на протяжении терапии, % (25%; 75%)	72 (65; 84)
Средний балл по индексу коморбидности Charlson, $M \pm SD$ (25%; 75%)	3,48±1,95 (3; 5,75)
Средний балл по индексу Same-TT ₂ R ₂ , $M \pm SD$ (25%; 75%)	1,4±1,00 (1; 2)

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Результаты

1. Прогностическая значимость индекса SAmе-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении недостижения целевой антикоагуляции у больных, получающих варфарин

Медиана значений TTR на протяжении 10 лет терапии варфарином у всех пациентов составила 72%. Среднее значение TTR <70% имели 41,2% больных.

Для всех пациентов оценены индекс SAmе-TT₂R₂ и индекс коморбидности Charlson.

Медиана значения индекса SAmе-TT₂R₂ соответствовала 1 баллу (минимально 0, максимально 5 баллов). Больных, соответствующих критериям некомпетентности в соответствии с индексом SAmе-TT₂R₂ (т.е. имевших более 2 баллов) в нашем исследовании было 11,6% (рис. 2). Медиана балла по индексу Charlson составила 4 (минимально 1, максимально 12 баллов). Результаты распределения баллов обоих индексов в исследуемой когорте отражает рис. 2.

Для оценки чувствительности и специфичности индексов SAmе-TT₂R₂ и индекса коморбидности в отношении недостижения целевых значений TTR был проведен ROC-анализ (рис. 3). Индекс SAmе-TT₂R₂ достоверно коррелировал со значением TTR <70% (площадь под кривой составила 0,650, $p < 0,001$). Однако отрезная точка соответствовала 1 баллу, так же как и величина оптимального критерия, в то время как потенциально некомпетентными считаются больные, имеющие более 2 баллов.

Для индекса коморбидности Charlson также была продемонстрирована достоверная диагностическая значимость в отношении предсказания значений TTR <70% (площадь под кривой составила 0,655; $p < 0,001$). При этом отрезной точкой для индекса коморбидности было значение 3 бал-

ла, а оптимальным критерием, повышающим специфичность теста, было значение 4 балла.

Сравнение обоих индексов в отношении средних значений TTR <70% показало сопоставимый профиль прогностической значимости ($p = 0,9209$ для различия). Данные сравнения ROC-анализа и отрезные значения для каждого из индексов представлены на рис. 3.

2. Прогностическая значимость индекса SAmе-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении тромботических осложнений и сердечно-сосудистой смерти у больных ФП, получающих варфарин

Частота всех нарушений мозгового кровообращения (включая фатальные и нефатальные ишемические инсульты, а также транзиторные ишемические атаки — ТИА) на протяжении 10 лет терапии варфарином составила 2,8 на 100 пациенто-лет. Системных тромбозов за время наблюдения зарегистрировано не было.

Частота сердечно-сосудистой смерти, которая включала в себя фатальный инсульт, фатальный острый коронарный синдром, внезапную сердечно-сосудистую смерть и смерть от прогрессирования хронической сердечной недостаточности, составила 2,7 на 100 пациенто-лет.

В качестве суммарной конечной точки была выбрана сумма фатальных и нефатальных тромботических осложнений, к которым относили все ишемические нарушения мозгового кровообращения (включая ТИА), острый коронарный синдром и смерть от сердечно-сосудистых причин. Частота суммарной конечной точки составила 3,87 на 100 пациенто-лет.

С целью сравнения предсказательной значимости обоих индексов в отношении развития тромботических событий отдельно были проанализированы все ишемические

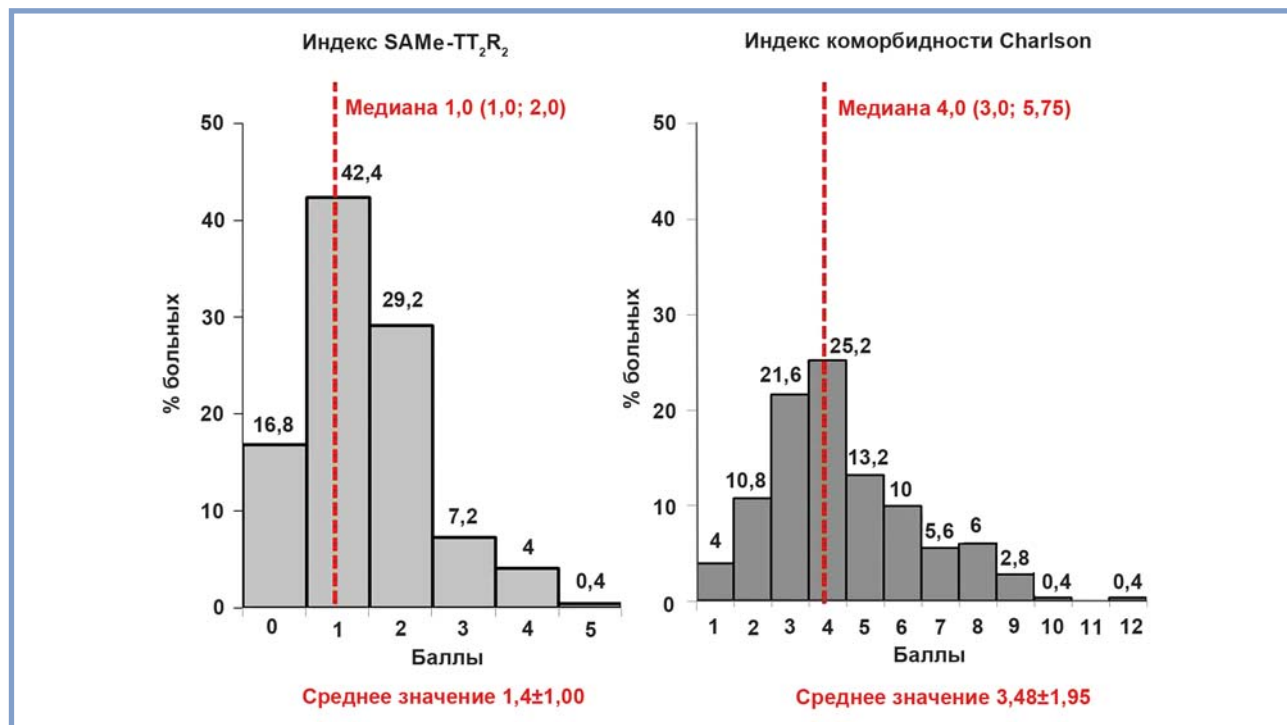


Рис. 2. Индекс SAmе-TT₂R₂ и индекс коморбидности Charlson у больных ФП, получающих терапию варфарином.

В скобках указан межквартильный разброс.

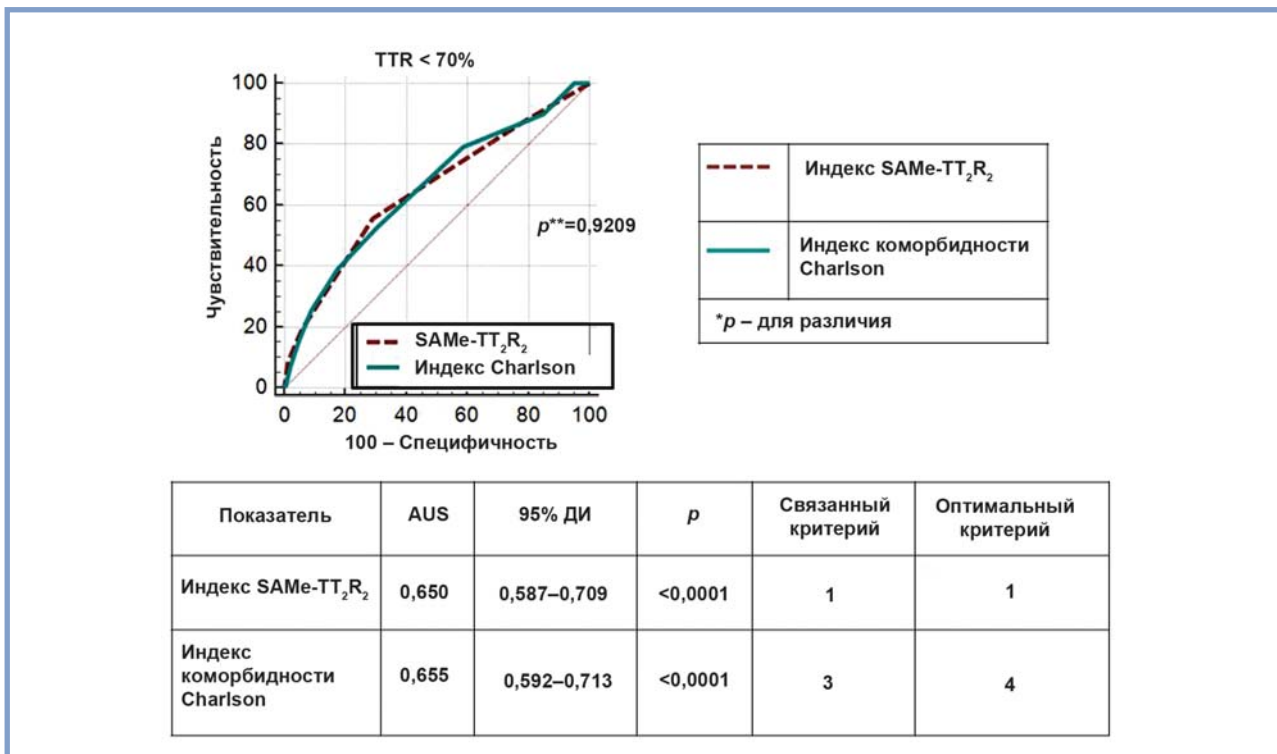


Рис. 3. Сравнение индекса SAME-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении значения среднего TTR <70% (по данным ROC-анализа).

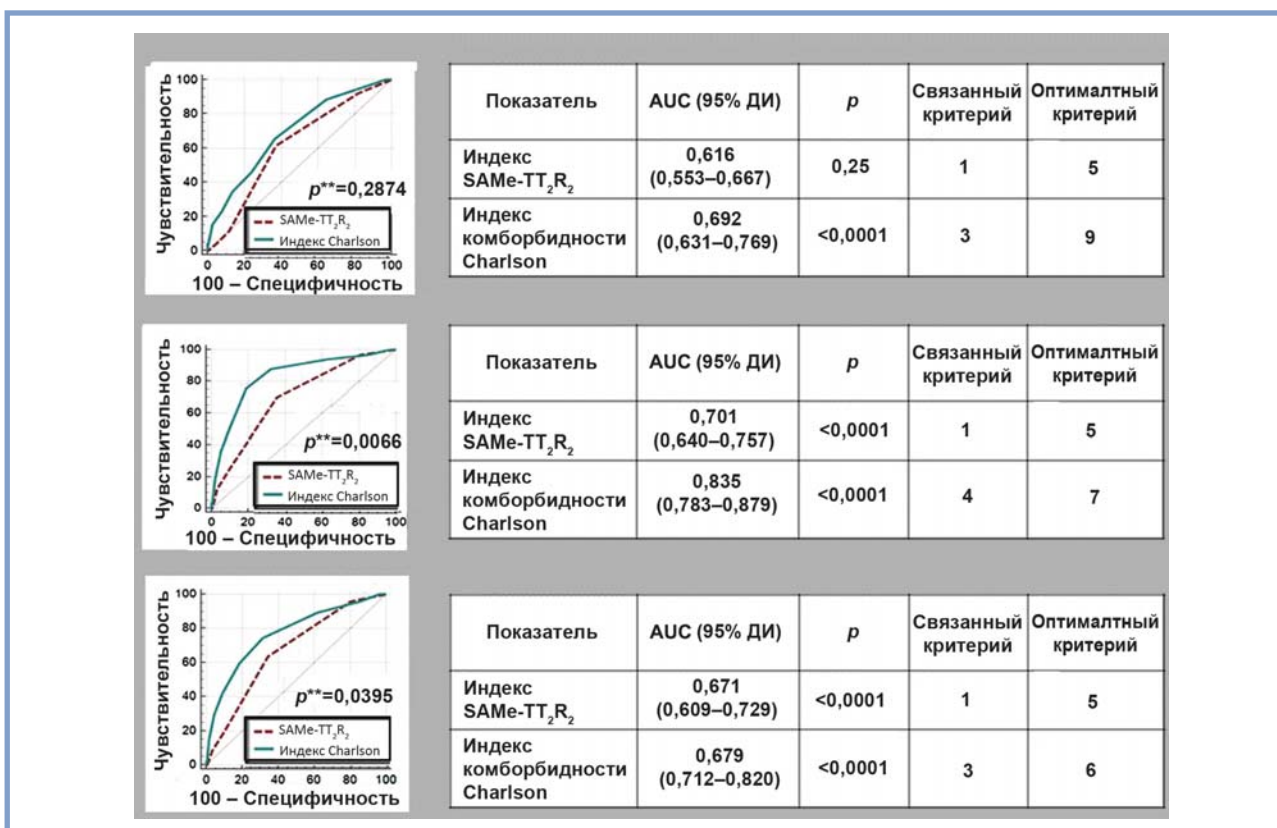


Рис. 4. Прогностическая значимость индекса SAME-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении тромботических осложнений и сердечно-сосудистой смерти у больных ФП, получающих варфарин.

Все фатальные и нефатальные тромботические события: сумма фатальных и нефатальных тромботических осложнений, к которым относили все ишемические нарушения мозгового кровообращения (включая ТИА), острый коронарный синдром и смерть от сердечно-сосудистых причин.

инсульты, сердечно-сосудистая смерть и суммарная конечная точка, включившая в себя все фатальные и нефатальные тромботические осложнения, произошедшие за 10 лет наблюдения (результаты представлены на рис. 4).

При отдельной оценке всех нарушений мозгового кровообращения (включая фатальные и нефатальные инсульты и ТИА) прогностическая ценность обоих индексов была сопоставима ($AUC=0,616$, $p=0,025$ для индекса $SAMe-TT_2R_2$ и $AUC=0,692$, $p<0,00001$ для индекса коморбидности Charlson соответственно, $p=0,2874$ для различия).

При отдельной оценке частоты сердечно-сосудистой смерти индекс коморбидности Charlson показал свое преимущество перед индексом $SAMe-TT_2R_2$: $AUC=0,835$ против $AUC=0,701$ соответственно, $p=0,0066$ для различия.

Сравнение индекса $SAMe-TT_2R_2$ и индекса коморбидности Charlson в отношении развития суммарной конечной точки, включающей в себя все фатальные и нефатальные тромботические осложнения, показало достоверное преимущество индекса коморбидности Charlson перед индексом $SAMe-TT_2R_2$ ($AUC=0,769$ против $AUC=0,671$ соответственно, $p=0,0395$ для различия).

При этом диагностически значимым критерием для индекса $SAMe-TT_2R_2$ при оценке каждого из неблагоприятных событий было значение, равное 1 баллу. При оценке индекса коморбидности Charlson отрезной точкой при оценке всех инсультов и суммарной конечной точки было значение 3 балла, а как предиктор сердечно-сосудистой смерти свою значимость показала сумма 4 балла и более.

Обсуждение

Время нахождения значений МНО в пределах целевого диапазона — основной критерий качества лечения антагонистами витамина К. Анализ баз данных исследований SPORTIF III и IV [4] показал, что терапия варфарином с поддержанием $TTR \geq 75\%$ сопровождается наименьшим числом тромбоэмболических осложнений и крупных кровотечений. В соответствии с современными рекомендациями при терапии антагонистами витамина К значение TTR должно составлять не менее 70%.

Несмотря на наличие в арсенале врача прямых пероральных антикоагулянтов, варфарин продолжает оставаться широко назначаемым антикоагулянтом [11, 12, 31–33]. При этом данные исследований (как клинических рандомизированных, так и наблюдательных) свидетельствуют о том, что вне целевого уровня антикоагуляции находится не менее 40% пациентов [5–14]. Наблюдение за больными, получающими варфарин, в условиях созданной в НИИЦ кардиологии патронажной системы свидетельствует о том, что число пациентов со значением $TTR < 70\%$ составляет 41,6%. При этом когорта, описываемая в настоящей статье, представляет собой «традиционных» больных с ФП. Так, по данным регистра GARFIELD-AF [8], пациенты с впервые возникшей ФП, включенные в России, будучи достаточно молодыми (половина была моложе 65 лет), отличались высоким тромбоэмболическим риском: более 80% имели 2 балла и более по шкале CHA_2DS_2-VASc , у каждого второго были симптомы хронической сердечной недостаточности.

На сегодняшний день единственной рекомендованной шкалой для оценки предполагаемой некомплектности является индекс $SAMe-TT_2R_2$. При анализе всей когорты пациентов было выявлено, что медиана индекса $SAMe-TT_2R_2$ составила 1 балл (межквартильный разброс 1; 2). Среди наших пациентов число больных, попадающих под катего-

рию потенциально некомплектных (имеющих более 2 баллов), было всего лишь 11,6%. Данные, полученные в исследованиях, выполненных в Европе и Северной Америке, свидетельствуют о том, что число таких пациентов составляет 10,9–19,6% [16, 17, 20–22]. В настоящее время определено, что доза варфарина является генетически детерминированной, при этом носительство полиморфных аллелей основного гена биотрансформации варфарина $CYP2C9$ и молекулы-мишени $VKORC_1$, обуславливающих нестабильность антикоагуляции, различается у представителей различных этнических групп (максимальная среди азиатов). Известно, что при подсчете баллов индексом $SAMe-TT_2R_2$ «не белая раса» оценивается в 2 балла, что является причиной межэтнических различий. Действительно, число больных, определенных как потенциально некомплектные (имеющих более 2 баллов), среди азиатской популяции больше, чем среди европейской, и составляет 69,6–88,5% [17–19, 21, 22].

Результаты нашего исследования подтверждают достоверную корреляцию индекса $SAMe-TT_2R_2$ со значением $TTR < 70\%$ на протяжении терапии, однако отрезной точкой при проведении ROC-анализа показало себя значение в 1 балл, такой же была и величина оптимального значения, отражающего наибольшую специфичность теста. Данные результаты, вероятнее всего, связаны с небольшим числом пациентов, имеющих по шкале $SAMe-TT_2R_2$ более 2 баллов. Тем не менее, надо отметить, что несмотря на многочисленность работ, показавших достоверную корреляцию индекса $SAMe-TT_2R_2$ с недостижением адекватной антикоагуляции, в ряде из них в качестве критерия оценки риска было выбрано значение в 2 балла, в то время как оригинальным исследованием отрезная точка определена как 3 балла [16, 19, 20, 32].

Одной из задач нашего исследования было выявление корреляции между недостижением целевых значений TTR и индексом коморбидности Charlson. Медиана балла по индексу Charlson составила 4 (межквартильный разброс 3; 5,75). При проведении ROC-анализа выявлена достоверная корреляция между индексом коморбидности и значением $TTR < 70\%$, при этом отрезной точкой было значение 3 балла, а оптимальным критерием, повышающим специфичность теста, было 4 балла. С нашими результатами согласуются данные регистра [29], продемонстрировавшего достоверную корреляцию значений $TTR < 70\%$ с суммой баллов по индексу коморбидности Charlson ≥ 3 .

Сравнительный анализ показал сопоставимость обоих индексов как предикторов значения $TTR < 70\%$.

Пациенты, включенные в наше исследование, представляли собой категорию больных высокого тромботического риска, поэтому практически важной задачей являлось сравнение прогностического значения указанных индексов в отношении развития тромботических событий. Ранее нами было показано, что высокий балл по шкале CHA_2DS_2-VASc не является единственным фактором, определяющим неадекватную антикоагуляцию [34]. По нашим данным, описанным ранее [34], в группе пациентов высокого тромбоэмболического риска (4 балла и более по шкале CHA_2DS_2-VASc) процент достижения значений $TTR \geq 70\%$ не отличался от такового у других больных, имевших менее 4 баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc , что способствовало тому, что за 10 лет наблюдения без инсульта прожили 70,7% пациентов.

С целью сравнения предсказательной значимости обоих индексов в отношении развития тромботических собы-

тый отдельно были проанализированы все ишемические инсульты, сердечно-сосудистая смерть и суммарная конечная точка, включившая в себя все фатальные и нефатальные тромботические осложнения, произошедшие за 10 лет наблюдения.

Обе исследуемые шкалы показали свою сопоставимость в отношении прогнозирования всех ишемических инсультов.

В нашем исследовании обращает на себя внимание тот факт, что при проведении ROC-анализа как для значения TTR <70%, так и для развития всех тромботических осложнений диагностически значимым критерием для индекса SAME-TT₂R₂ оказалось значение 1 балл, в связи с чем использовать данную шкалу для оценки предполагаемой неадекватной антикоагуляции и прогноза невозможно. С нашими данными совпадают результаты исследований [14, 20, 24, 34, 35], продемонстрировавших отсутствие корреляции между индексом SAME-TT₂R₂ и определяющими прогноз негативными исходами у больных с ФП. Причиной этого, вероятнее всего, является небольшое число пациентов, имевших более 2 баллов, однако их число было сопоставимо с данными международных исследований, выполненных среди представителей европеоидной расы [16, 17, 20–22].

В многочисленных исследованиях [10, 33, 36, 37] показано влияние на стабильность антикоагулянтной терапии таких клинических факторов, как мультифокальный атеросклероз, сахарный диабет, хроническая болезнь почек. Все эти заболевания учитываются индексом коморбидности, который представляет собой комплексную оценку, включающую в себя как сердечно-сосудистую патологию, так и ряд значимых соматических заболеваний, позволяющих оценить функцию печени и почек, потенциальные источники кровотечений. Также очевидна связь коморбидности с полипрагмазией, что, несомненно, важно при терапии варфарином. С данными нашего исследования о достоверной ассоциации индекса коморбидности Charlson с развитием тромботических событий согласуются результаты других работ [35, 38–40], показавших ассоциации полиморбидности больных с ФП, получающих терапию варфарином, с развитием определяющих прогноз неблагоприятных событий.

В нашей работе при отдельной оценке частоты сердечно-сосудистой смерти и суммарной частоты всех тромботических событий индекс коморбидности Charlson показал свое достоверное преимущество в качестве предиктивной шкалы перед индексом SAME-TT₂R₂. Отрезной точкой при оценке всех инсультов и суммарной конечной точки было значение 3 балла, а как предиктор сердечно-сосудистой смерти свою значимость показала сумма 4 балла. Высокая сумма баллов по шкале коморбидности отражает общую тяжесть пациента, что и способствует недостижению адекватной антикоагуляции и негативно сказывается на прогнозе жизни.

Выводы

1. По данным проспективного 10-летнего наблюдения за 250 пациентами с ФП, получающими терапию варфарином, выявлено, что частота больных, определенных как потенциально некомплаентные в соответствии с индексом SAME-TT₂R₂ (т.е. имевших более 2 баллов), составила 11,6%.

2. Сравнение индекса SAME-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении средних значений TTR

<70% показало сопоставимый профиль прогностической значимости (AUC=0,650 и AUC=0,655 соответственно, $p=0,9209$ для различия).

3. Прогностическая значимость индекса SAME-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении развития всех нарушений мозгового кровообращения (включая фатальные и нефатальные инсульты и ТИА) была сопоставима. (AUC=0,616 и AUC=0,692 соответственно, $p=0,2874$ для различия).

4. Индекс коморбидности Charlson показал свое преимущество перед индексом SAME-TT₂R₂ при отдельной оценке частоты сердечно-сосудистой смерти (AUC=0,835 и AUC=0,701 соответственно, $p=0,0066$ для различия) и суммарной конечной точки, включающей в себя все фатальные и нефатальные тромботические осложнения (AUC=0,769 и AUC=0,671 соответственно, $p=0,0395$ для различия).

5. При оценке прогностической значимости индекса SAME-TT₂R₂ в отношении значения TTR <70% и всех тромботических осложнений, диагностически значимым критерием было значение 1 балл, что говорит о невозможности использовать данную шкалу для прогноза недостижения целевого уровня антикоагуляции и развития тромботических событий у больных с ФП, принимающих варфарин.

Заключение

Варфарин продолжает оставаться самым доступным пероральным антикоагулянтом для широкого круга больных, в том числе и по социальным причинам. Основной критерий качества лечения варфарином — показатель TTR (время нахождения значений МНО в целевом диапазоне), который должен быть 70% и более, как обеспечивающий адекватный профиль эффективности и безопасности лечения. Идентифицировать пациентов, у которых высока вероятность недостижения целевых значений МНО, достаточно трудно. В 2013 г. был предложен индекс SAME-TT₂R₂, однако в ряде исследований показано отсутствие его влияния на прогноз у больных с ФП, несмотря на возможность предсказать некомплаентность. Иным подходом к оценке прогноза отличается индекс коморбидности Charlson, при расчете которого учитывается не только сердечно-сосудистая патология, но и ряд значимых соматических заболеваний, что чрезвычайно важно при антикоагулянтной терапии.

По данным проспективного 10-летнего наблюдения за 250 больными, получающими терапию варфарином, индекс SAME-TT₂R₂ и индекс коморбидности Charlson имели сопоставимый профиль предсказательной значимости в отношении недостижения адекватной антикоагуляции и развития ишемических инсультов. Однако проведенный ROC-анализ показал, что диагностически значимым критерием для индекса SAME-TT₂R₂ является 1 балл, что говорит о невозможности использовать данную шкалу для оценки предполагаемой неадекватной антикоагуляции и прогноза. Индекс коморбидности Charlson показал свое достоверное преимущество в качестве предиктивной шкалы перед индексом SAME-TT₂R₂ при отдельной оценке частоты сердечно-сосудистой смерти и суммарной частоты всех тромботических событий. Высокий балл индекса коморбидности Charlson, отражая соматическую тяжесть пациента, свидетельствует о высокой вероятности недостижения адекватной антикоагуляции и определяет прогноз жизни больного.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012 г. [2012 Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Cardiac Pacing, Russian Cardiology Society and the Association of Cardiovascular Surgeons of Russia Guidelines for the management of atrial fibrillation. (In Russ.)].
2. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation 2016. First published online: 27 August 2016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
3. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 suppl):637-68. PMID:22315274. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2306>
4. White HD, Gruber M, Feysi J, et al Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007;167(3):239-245.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Salim Yusuf, et al and *the RE-LY Steering Committee and Investigators «Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation». *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa090556123>
6. Manesh RP, Mahaffey KW, Jyotsna Garg, et al and the ROCKET AF Steering Committee and Investigators «Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation». *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
7. Goto S, Zhu J, Liu L, et al. ARISTOTLE Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: a subanalysis of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Am Heart J*. 2014;168(3):303-309. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.005>
8. Bassand JP, Accetta G, Camm AJ, et al Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2882-2889.
9. Tajer C, Ceresetto J, Bottaro FJ. TERRA Trial investigators. Assessment of the Quality of Chronic Anticoagulation Control With Time in Therapeutic Range in Atrial Fibrillation Patients Treated With Vitamin K Antagonists by Hemostasis Specialists: The TERRA Registry. *Thromb Hemost*. 2017;23(5):445-453. <https://doi.org/10.1177/107660291615623378>
10. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán-Rabadán I, et al Quality of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in «real-world» patients with atrial fibrillation: a report from the prospective multicentre FANTASIA registry. *Europace*. 2018;20(9):1435-1441. <https://doi.org/10.1093/europace/eux314>
11. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625-635.
12. Schwammenthal Y, Bornstein N, et al Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey). *Am J Cardiol*. 2010;105(3):411-416. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.09.050>
13. Palareti G, Antonucci E, Migliaccio L, et al Vitamin K antagonist therapy: changes in the treated populations and in management results in Italian anticoagulation clinics compared with those recorded 20 years ago. *Intern Emerg Med*. 2017;12(8):1109-1119. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1678-9>
14. Pivatto Junior F, Scheffel RS, Ries L. SAME-TT2R2 Score in the Outpatient Anticoagulation Clinic to Predict Time in Therapeutic Range and Adverse Events. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(4):290-296. <https://doi.org/10.5935/abc.20170052>
15. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest*. 2013;144:1555-1563.
16. Ruiz-Ortiz M, Bertomeu V, Cequier Á, et al. Validation of the SAME-TT2R2 score in a nationwide population of nonvalvular atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):695-701. Epub 2015 Jun 9. <https://doi.org/10.1160/TH15-02-0169>
17. Bernaitis N, Ching CK, Chen L, et al. The Sex, Age, Medical History, Treatment, Tobacco Use, Race Risk (SAME TT2R2) Score Predicts Warfarin Control in a Singaporean Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(1):64-69. Epub 2016 Sep 23. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.030>
18. Liu J, Wang N, Qin L, et al Integrating genotypes in the SAME-TT2R2 score for the prediction of anticoagulation control in Chinese patients with atrial fibrillation on warfarin. *Int J Cardiol*. 2017;241:358-363. Epub 2017 Apr 29. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.04.092>
19. Chan PH, Hai JJ, Chan EW, et al. Use of the SAME-TT2R2 Score to Predict Good Anticoagulation Control with Warfarin in Chinese Patients with Atrial Fibrillation: Relationship to Ischemic Stroke Incidence. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150674. eCollection 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150674>
20. Poli D, Antonucci E, Testa S, et al. A prospective validation of the SAME-TT2R2 score: how to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin. *Intern Emerg Med*. 2014;9(4):443-447.
21. Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, et al. The SAME-TT2R2 score and decision-making between a vitamin K antagonist or a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(2):177-187. Epub 2015 Dec 9. <https://doi.org/10.1586/14779072.2016.1116941>
22. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Use of the SAME-TT2R2 score to predict anticoagulation control in atrial fibrillation and venous thromboembolism patients receiving vitamin K antagonists. *A review Heart Rhythm*. 2018;15(4):615-623. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.11.026>
23. Lin KJ, Singer DE, Glynn R, et al. Prediction Score for Anticoagulation Control Quality Among Older Adults. *J Am Heart Assoc*. 2017;5:6-10. pii: e006814. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006814>
24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-383.
25. Kearney L, Ord M, Buxton B, et al. Usefulness of the Charlson co-morbidity index to predict outcomes in patients >60 years old with aortic stenosis during 18 years of follow-up. *Am J Cardiol*. 2012;110(5):695-701. Epub 2012 May 25. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.054>
26. Saji M, Katz MR, Ailawadi G, et al. Predictive Value of Age-Adjusted Charlson Co-Morbidity Index for 1-, 3-, and 5-Year Mortality in Patients Requiring Transcatheter Mitral Valve Repair. *Am J Cardiol*. 2017;120(2):309-314. Epub 2017 Apr 27. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.04.022>
27. Cho H, Kim MH, Kim HJ, et al. Development and Validation of the Modified Charlson Comorbidity Index in Incident Peritoneal Dialysis Patients: A National Population-Based Approach. *Perit Dial Int*. 2017;1-2:37(1):94-102. Epub 2016 Sep 7. <https://doi.org/10.3747/pdi.2015.00201>
28. Martínez-Sellés M, Díez-Villanueva P, Sánchez-Sendin D, et al Comorbidity and intervention in octogenarians with severe symptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2015;189:61-66. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.017>
29. Rouaud A, Hanon O, Boureau AS, et al Comorbidities against quality control of VKA therapy in non-valvular atrial fibrillation: a French national cross-sectional study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119043>
30. Крощачева Е.С., Панченко Е.П. Безопасность длительной терапии варфарином: алгоритмы лечения и факторы, определяющие стабильность антикоагуляции. *Клиницист*. 2007;4:48-55. [Kropacheva ES, Panchenko EP. Safety of long-term warfarin therapy: algorithms of treatment and determinants of anticoagulation stability. *Klinitsist*. 2007;4:48-55. (In Russ.)].
31. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;116:777-1002.
32. Arihiro S, Todo K, Koga M, et al Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: The SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study. *Int J Stroke*. 2016;11(5):565-574. <https://doi.org/10.1177/1747493016632239>
33. Başaran Ö, Dogan V, Bitekier M, et al Guideline-adherent therapy for stroke prevention in atrial fibrillation in different health care settings: Results from RAMSES study. *Eur J Intern Med*. 2017;40:50-55. Epub 2017 Feb 24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.02.011>
34. Крощачева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Эффективность длительной терапии варфарином: влияние на частоту ишемических нарушений мозгового кровообращения и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 10-летнего наблюдения). *Атеротромбоз*. 2017;2:115-130. [Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Dobrovolsky AB, Panchenko EP. The efficacy of long-term warfarin therapy: the impact on the incidence of ischemic cerebrovascular disorders and clinical predictors of developing such disorders (results of a prospective 10-year follow-up study). *Atherotrombosis*. 2017;2:115-130. (In Russ.)].
35. Pastori D, Pignatelli P, Saliola M, et al Inadequate anticoagulation by Vitamin K Antagonists is associated with Major Adverse Cardiovascular Events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015;201:513-516. Epub 2015 Aug 5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.054>

36. Панченко Е., Кропачева Е.С. Факторы, определяющие безопасность терапии антагонистами витамина К. *Врач*. 2006;3:53-58. [Panchenko EP, Kropacheva ES. Factors influencing safety of vitamin K antagonist therapy. *Vrach*. 2006;3:53-58. (In Russ.)].
37. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, et al Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *J Thromb Haemost*. 2010;8(10):2182-2191. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03996.x>
38. Currie CJ, McEwan P, Emmas C, et al Anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation: an evaluation of stability and early factors that predict longer-term stability on warfarin in a large UK population. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(12):1905-1913.
39. Witt DM, Delate T, Clark NP, et al Warped Consortium. Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users. *J Thromb Haemost*. 2010;8(4):744-749. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03756.x>
40. Williams BA, Evans MA, Honushefsky AM, Berger PB. Clinical Prediction Model for Time in Therapeutic Range While on Warfarin in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):pii: e006669. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006669>

Поступила 28.09.2018

Отдаленные результаты стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца с использованием различных типов стентов с антипролиферативным покрытием

Г.К. АРУТЮНЯН, Н.С. ЖУКОВА, Е.В. МЕРКУЛОВ, С.И. ПРОВАТОРОВ, А.С. ТЕРЕШЕНКО, Д.В. ОГНЕРУБОВ, П.Г. ЕМЕЛЬЯНОВ, Д.Н. НОЗАДЗЕ, А.Н. САМКО

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Обоснование. Эволюция технологии стентирования и новые типы стентов позволили улучшить результаты стентирования ствола левой коронарной артерии (ЛКА), однако имеющиеся в настоящее время рекомендации основаны на использовании стентов I поколения. **Цель исследования.** Оценить отдаленные результаты стентирования незащищенного ствола ЛКА при использовании коронарных стентов с различными типами покрытий. **Материал и методы.** В исследование включили 282 пациента с поражением ствола ЛКА. В зависимости от типа имплантируемых стентов пациенты были разделены на группы: 1-я группа (стенты I поколения, $n=100$), 2-я (стенты II поколения с нерастворимым полимерным носителем, $n=101$) и 3-я (стенты III поколения с биоразлагаемым полимерным покрытием, $n=81$). Пациенты 1-й и 2-й группы получали двойную антиагрегантную терапию на протяжении 12 мес, пациенты 3-й группы — в течение 4 мес. Продолжительность наблюдения за пациентами составила 34,6 мес. **Результаты.** Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) через 3 года после стентирования была выше в 1-й группе (29, 9,9 и 4,9% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно, $p<0,0001$). В 1-й группе отмечали более высокую частоту повторных реваскуляризации (27, 11,9 и 7,4%, $p<0,0001$) и повторной реваскуляризации целевого сегмента (8, 1 и 0%, $p<0,0001$). Частота тромбоза стента была сопоставима между группами. При сравнении отдельных типов коронарных стентов частота тромбоза стентов I поколения с покрытием сиролимус была достоверно выше по сравнению со стентами II и III поколения с покрытием эверолимус. **Заключение.** Использование стентов с антипролиферативным покрытием II и III поколений при вмешательствах на стволе ЛКА сопряжено с меньшей частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и повторных реваскуляризации целевого сегмента по сравнению со стентами I поколения. Использование стентов с биоразлагаемым покрытием, вероятно, может позволить сократить длительность двойной антиагрегантной терапии до 4 мес у пациентов с поражением ствола ЛКА.

Ключевые слова: стентирование ствола левой коронарной артерии, ишемическая болезнь сердца, смертность, повторная реваскуляризация.

Long-term results of stenting unprotected left main of the left coronary artery in patients with a stable ischemic heart disease using different types of stents with antiproliferative coating

G.K. ARUTYUNYAN, N.S. ZHUKOVA, E.V. MERKULOV, S.I. PROVATOROV, A.S. TERESHCHENKO, D.V. OGNERUBOV, P.G. EMEL'YANOV, D.N. NOZADZE, A.N. SAMKO

Institute of the Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Background. The evolution of stenting technology and new types of stents have improved the results of left main stenting. However, current recommendations are based on the results of the first-generation drug eluting stents (DES) implementation. **Objective.** To evaluate the long-term results of unprotected left main coronary artery stenting with different coronary stents types and generations. **Materials and methods.** The study included 282 patients with left main stenoses. Depending on the type of implantable stents, patients were divided into groups I (1st generation DES, $n=100$), II (2nd generation DES with insoluble polymer coating, $n=101$) and III (3rd generation DES with a bioresorbable polymer coating, $n=81$). Patients in groups I and II received double antiplatelet therapy for 12 months, patients in group III — for 4 months. The duration of follow-up was 34.6 months. **Results.** The frequency of adverse cardiovascular events (death, myocardial infarction, acute cerebrovascular accident) in 3 years after stenting was higher in group I (29, 9.9 and 4.9%, $p<0.0001$ in groups I, II and III respectively). In group I, there was a higher frequency of repeated revascularization (27, 11.9 and 7.4, $p<0.0001$) and repeated revascularization of the target lesion (8, 1 and 0%, $p<0.0001$). The incidence of stent thrombosis was comparable between groups. The incidence of thrombosis of the 1st generation sirolimus-coated stent was significantly higher compared to the 2nd and 3^d generation everolimus-coated DES. **Conclusion.** The use of the 2nd and 3^d generation DES in patients with left main lesion shows a lower incidence of repeat revascularization. The use of stents with a bioresorbable polymeric coating possibly can lead to reduce of the duration of dual antiplatelet therapy to 4 months with equivalent safety.

Keywords: left main stenting, coronary heart disease, mortality, repeated revascularization.

Сведения об авторах:

Арутюнян Гоар Кимовна — аспирант отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-8600-3189>; e-mail: argoar@yandex.ru; тел.: +7(916)730-4068 (автор, ответственный за переписку)

Жукова Н.С. — к.м.н., с.н.с. отдела неотложной кардиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России;

Меркулов Евгений Владимирович — д.м.н., с.н.с., заведующий первым отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-9875-2590>

Проваторов Сергей Ильич — д.м.н., в.н.с. отделения легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Терешенко Андрей Сергеевич — к.м.н., н.с. отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-4198-0522>

Огнерубов Дмитрий Викторович — аспирант отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-4781-2773>

Емельянов Павел Григорьевич — ординатор 1-го отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Нозадзе Диана Нодариевна — к.м.н., м.н.с. отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Самко Анатолий Николаевич — д.м.н., проф., рук. отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0003-1808-3484>

Введение

Поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) встречается у 4—6% пациентов, которым выполняется коронароангиография [1, 2]. Наличие поражения ствола ЛКА существенно повышает риск жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий [3]. До 2001 г. стентирование незащищенного ствола ЛКА было допустимо только в исключительных случаях, однако появление стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием значительно расширило показания для эндоваскулярного лечения пациентов со столовым поражением [4].

Результаты рандомизированных исследований (LE MANS, SYNTAX, PRECOMBAT) продемонстрировали значимое снижение частоты рестенозов при использовании стентов с лекарственным покрытием [5]. Однако частота повторной реваскуляризации в данных исследованиях оставалась достаточно высокой по сравнению с результатами коронарного шунтирования (КШ). Позднее в литературе стали появляться сообщения о поздних тромбозах стентов с лекарственным покрытием. Высокий риск позднего тромбоза определялся неполной эндотелизацией стента и воспалительными реакциями сосудистой стенки [6].

Стенты с лекарственным покрытием II поколения обладают биосовместимым полимерным покрытием и лучшей, чем у стентов I поколения, кинетикой высвобождения антипролиферативных препаратов. Внедрение в практику стентов II поколения существенно снизило частоту тромбозов стентов и повторных реваскуляризаций [7].

В 2014 г. эксперты Европейского общества кардиологов рекомендовали стентирование незащищенного ствола ЛКА у пациентов низкого риска (SYNTAX<22) с классом I и уровнем доказательности B [8].

Следующим этапом в развитии эндоваскулярного лечения незащищенного ствола ЛКА стало появление стентов с биоразборимым полимерным покрытием. Использование таких стентов приведет к дополнительному снижению частоты рестенозов и тромбозов стентов. Применение стентов с биоразборимым лекарственным полимером у пациентов с поражением ствола ЛКА представлено лишь в единичных исследованиях.

Также новые генерации стентов с биоразборимым полимерным покрытием в соответствии с рекомендациями производителя позволяют сократить длительность двой-

ной антиагрегантной терапии до 4 мес даже у пациентов с поражением незащищенного ствола ЛКА [9].

Нами было проведено исследование, в котором оценивали частоту отдаленных осложнений после плановой имплантации различных типов коронарных стентов с антипролиферативным покрытием в незащищенный ствол ЛКА.

Материал и методы

В ретроспективное когортное исследование были включены 282 пациента со стенокардией напряжения 2—4-го функционального класса, которым выполнено стентирование незащищенного ствола ЛКА в период с 2004 по 2016 г.

В когорте пациентов в зависимости от сроков стентирования и типа используемого стента были выделены три группы. В 1-ю группу включены 100 пациентов, которым были имплантированы стенты I поколения с антипролиферативным покрытием Cypher, Cordis ($n=48$) и Taxus, Boston Scientific ($n=52$). Вмешательство у этих пациентов выполнено в период с 2004 по 2009 г. Во 2-ю группу вошел 101 пациент после имплантации стентов II поколения с антипролиферативным покрытием Promus ($n=48$) и Xience ($n=53$) в период с 2010 по 2015 г. В 3-й группе 81 пациенту были имплантированы стенты с биодegradируемым полимером Synergy. Включение в эту группу происходило в 2015 и 2016 гг.

Все пациенты находились на стандартной двойной антиагрегантной терапии (ДААТ): ацетилсалициловая кислота в дозе 75—150 мг/сут и клопидогрел в дозе 75 мг/сут. После вмешательства каждому пациенту был рекомендован постоянный прием аспирина в дозе 75—150 мг, пациенты 1-й и 2-й групп получали клопидогрел 75 мг/сут в течение 12 мес, пациенты 3-й группы — в течение 4 мес.

Неблагоприятные события регистрировали во время госпитализации, а также через 12, 24 и 36 мес после госпитализации. С пациентами и их родственниками контактировали по телефону. В случае неблагоприятных сердечно-сосудистых событий собирали информацию о госпитализациях, выполненных коронарографиях и вскрытии пациента. Рестеноз стента подтверждался на основании контрольной коронарографии у пациентов с возвратом клинической картины стенокардии. Среднее время наблюдения составило 34,6 мес (95% ДИ [33,9; 35,3]). Сведения о конечных точках получены у 275 (97,5%) пациентов.

Первичными конечными точками в исследовании были смерть от любых причин, крупные сердечно-сосудистые события, такие как кардиальная смерть, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения — МАССЕ, и повторная реваскуляризация целевого сегмента. Вторичные конечные точки включали в себя все случаи повторных реваскуляризаций, тромбозы стента и кровотечения. Тромбоз стента определяли согласно критериям и классификации Академического консорциума (Academic Research Consortium) [10].

Для статистической обработки результатов был использован статистический пакет PASW Statistics v.18 for Windows. Для оценки значимости различий частот событий между группами — критерий χ^2 . Для определения отношений частоты исходов среди исследуемых был определен относительный риск с использованием метода логистической регрессии. Для каждой из проверяемых гипотез статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов

Из 282 пациентов 80,1% составили мужчины. Средний возраст пациентов составил $62,3 \pm 10,4$ года.

Исходные клинические характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Исходная ангиографическая характеристика

Ангиографические характеристики пациентов и технические особенности процедуры суммированы в табл. 2. В 1-й группе чаще использовали феморальный доступ, выполняли внутриаортальную баллонную контрпульсацию, вводили блокаторы Пв/Ша-рецепторов тромбоцитов. У пациентов 2-й и 3-й групп чаще выполняли постдилатацию стента и kissing-баллонирование. Средний диаметр и длина используемого стента достоверно различались между группами.

Отдаленные результаты чрескожного вмешательства (ЧКВ) незащищенного ствола ЛКА

За время наблюдения зарегистрировано 78 (27,6%) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Общая смертность составила 5,0% (14 пациентов). У 1 пациента причиной смерти стало острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, в 13 случаях предполагался сердечный механизм смерти: 6 пациентов умерли внезапно, 3 пациента умерли от декомпенсации сердечной недостаточности, у 4 предполагался фатальный ИМ. Повторный ИМ отмечен у 11 (3,9%) пациентов, у 1 (0,35%) пациента развилось ОНМК. Общая частота повторной реваскуляризации составила 16% (45 пациентов). В 9 случаях было выполнено КШ, а в 36 случаях — повторное ЧКВ. Реваскуляризацию целевого сегмента проводили в 23 (8,2%) случаях.

Достоверный тромбоз стента отмечен у 6 (2,1%) пациентов. Данные по частоте тромбоза стента в зависимости от длительности ДААТ приведены в табл. 3.

При сравнении использования различных типов коронарных стентов у пациентов с незащищенным поражением ствола ЛКА были получены следующие результаты (рис. 1).

Первичной конечной точки достигли 12 (12%) пациентов в 1-й группе, 7 (6,9%) пациентов во 2-й и 3 (3,7%) пациента в 3-й группе (достоверные межгрупповые различия отсутствовали). Наибольшая частота развития ИМ отмечена в 1-й группе.

Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была выше в 1-й группе (29% против 16,8% и 3,7% во 2-й и 3-й группе, $p < 0,0001$) за счет большей частоты реваскуляризации целевого сегмента. Общая частота повторных реваскуляризаций также была выше в 1-й группе (27% против 11,9% и 7,4% во 2-й и 3-й группе, $p = 0,0006$).

Отмеченная тенденция к более частому развитию тромбозов стентов в 1-й группе не достигла уровня достоверно-

Таблица 1. Исходная клиничко-anamнестическая характеристика пациентов в группах сравнения (n=282)

Показатель	Группа					p
	1-я		2-я		3-я	
	Cypher (n=48)	Taxus (n=52)	Promus (n=48)	Xience (n=53)	Synergy (n=81)	
Возраст, годы	59,1 [57,3; 60,9]		64,3 [62,3; 66,3]		63,9 [61,3; 66,4]	0,0014
Пациенты старше 75 лет	5 (5,0%)		21 (20,8%)		14 (17,3%)	0,0037
Мужской пол	72 (72,0%)		79 (78,2%)		75 (92,6%)	0,0021
Курение	32 (32,0%)		36 (35,6%)		22 (27,2%)	0,4749
Сахарный диабет	21 (21,0%)		19 (18,8%)		13 (16,0%)	0,6981
Артериальная гипертония	88 (88,0%)		96 (95,0%)		71 (87,7%)	0,1428
Индекс массы тела	29,2 [28,3; 30,2]		28,6 [27,7; 29,4]		28,6 [27,5; 29,6]	0,5529
Липопротеины низкой плотности >1,8 ммоль/л	88 (88,0%)		52 (51,5%)		53 (65,4%)	<0,0001
Фракция выброса левого желудочка, %						
40—49%	12 (12,0%)		15 (14,9%)		7 (8,6%)	0,8388
<39%	1 (1,0%)		1 (1,0%)		3 (3,7%)	
Ранее перенесенная реваскуляризация миокарда	31 (31%)		44 (43,6%)		46 (56,8%)	0,0022
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	11 (11,0%)		15 (4,9%)		5 (6,2%)	0,1773
ИМ в анамнезе	44 (44,0%)		45 (44,6%)		41 (50,6%)	0,6251
Хроническая обструктивная болезнь легких	12 (12,0%)		8 (7,9%)		4 (4,9%)	0,2303
Атеросклероз брахиоцефальных/подвздошно-бедренных артерий	27 (27,0%)		30 (29,7%)		15 (18,5%)	0,2088

Таблица 2. Исходная ангиографическая характеристика пациентов в группах сравнения (n=282)

Показатель	Группа				p	
	1-я		2-я			3-я
	Cypher (n=48)	Taxus (n=52)	Promus (n=48)	Xience (n=53)		Synergy (n=81)
Левый тип кровоснабжения	21 (21,0%)		10 (9,9%)		12 (14,8%)	0,2386
Изолированное поражение ствола ЛКА	23 (23%)		10 (9,9%)		13 (16,0%)	0,0424
Бифуркационное поражение	72 (72,0%)		79 (78,2%)		75 (92,6%)	0,3079
Показатель Syntax Score	23,3 [21,3; 25,2]		24,3 [22,7; 26,0]		23,7 [21,7; 25,6]	0,5219
высокий (≥ 33)	77 (77%)		84 (83,2%)		67 (82,7%)	0,4747
Трансрадиальный доступ	12 (12,0%)		100 (99,0%)		81 (100,0%)	<0,0001
Использование внутриаортальной баллонной контрпульсации	7 (31,8%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)	0,0181
Использование внутрисосудистого ультразвукового исследования	15 (15%)		13 (12,8%)		3 (3,7%)	0,0620
Использование ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов	10 (10,0%)		1 (1,0%)		1 (1,2%)	0,0019
Провизорное стентирование	74 (74,0%)		76 (75,2%)		68 (84,0%)	0,9210
Kissing-баллонирование	40 (40,0%)		86 (85,1%)		67 (82,7%)	<0,0001
Постдилатация стента	35 (35,0%)		83 (82,2%)		76 (93,8%)	<0,0001
Полная реваскуляризация	54 (54,0%)		81 (80,2%)		61 (75,3%)	0,0001
Средняя длина стента, мм	17,4 [15,9; 18,8]		22,6 [21,2; 24,1]		24,4 [22,2; 26,5]	<0,0001
Средний диаметр стента, мм	3,8 [3,7; 3,9]		3,8 [3,8; 3,9]		3,9 [3,9; 4,0]	0,0025
Средний объем введенного контраста, мл	294,9 [252,2; 337,6]		243,6 [223,0; 264,1]		215,4 [198,5; 232,3]	0,2478

Таблица 3. Частота достоверных тромбозов в зависимости от длительности и сроков ДААТ (n=282)

Частота тромбозов	МАССЕ	Достоверный тромбоз стента
За все время	43 (15,2%)	6 (2,1%)
На фоне ДААТ	5 (1,7%)	0 (0%)
После запланированного завершения ДААТ	30 (10,6%)	2 (0,7%)
После преждевременного завершения ДААТ	8 (2,8%)	4 (1,4%)

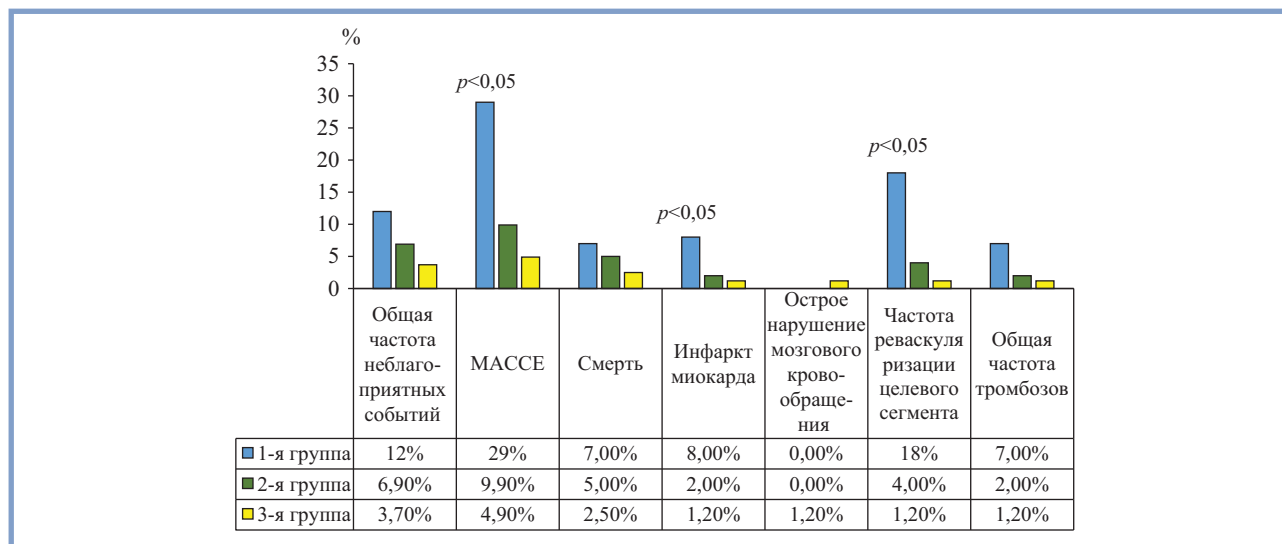


Рис. 1. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группах сравнения.

сти ($p=0,06$), однако при анализе частоты тромбозов конкретных моделей стентов Сурфер, относящийся к I поколению, демонстрировал существенно большую частоту тромбозов в сравнении с другими стентами: 10,4% против 0—3,8%, $p=0,046$ (рис. 2).

Антиагрегантная терапия у пациентов после стентирования незащищенного ствола ЛКА

За время наблюдения прием ДААТ самостоятельно отменили 5 пациентов (приверженность к приему назначенной терапии 98,2%). У 4 из них развился фатальный под-

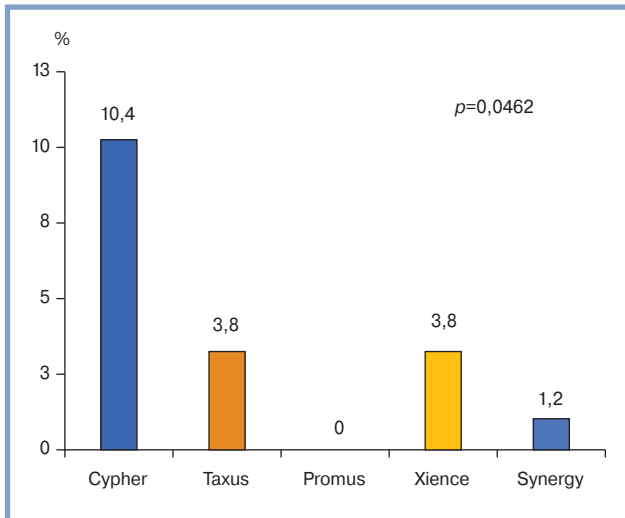


Рис. 2. Общая частота тромбоза стента у пациентов после стентирования ствола ЛКА.

острый тромбоз стентированного ствола ЛКА. У 1 пациента из 3-й группы прием ДААТ возобновлен после визита к врачу, 27,9% пациентов продолжали прием ДААТ через 12 мес после стентирования.

При сравнении отдаленных результатов стентирования ствола ЛКА у пациентов с разной длительностью ДААТ достоверных различий по частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не обнаружено. Частота тромбоза стента у пациентов 3-й группы, принимавших ДААТ в течение 4 мес (1,2%), и у пациентов 1-й и 2-й групп, получавших ДААТ в течение 12 мес и более (4,5%), достоверно не отличалась ($p=0,1827$). Частота кровотечений (1,2 и 2,0% соответственно, $p=0,663$) была также сопоставима между этими группами.

Анализ факторов риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после стентирования незащищенного ствола ЛКА

На основании полученных результатов в наблюдении нами был проведен анализ клинических и ангиографических факторов риска неблагоприятных событий у пациентов после стентирования незащищенного ствола ЛКА — МАССЕ (табл. 4).

Таблица 4. Анализ факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, инсульт, повторная реваскуляризация целевого сегмента) у пациентов после ЧКВ незащищенного ствола ЛКА

Показатель	Отношение шансов	95% доверительный интервал	<i>p</i>
Клинические факторы			
Возраст старше 75 лет	1,153	1,052—1,264	<0,05
Периферический атеросклероз	1,129	1,009—1,151	<0,05
Клиренс креатинина менее 60 мл/мин	1,931	1,017—3,667	<0,05
Ангиографические факторы			
Отсутствие постдилатации стента	3,062	1,765—5,312	<0,05
Стентирование с использованием двух стентов	1,207	1,031—1,413	<0,05
Оценка более 32 баллов по шкале Syntax	1,428	1,159—1,760	<0,05
I поколение стентов (по сравнению со II и III)	3,770	2,091—6,797	<0,05

Обсуждение

Разработка стентов с лекарственным покрытием стала одним из наиболее важных этапов в развитии эндоваскулярного лечения коронарных артерий. Локальная доставка лекарственного препарата позволила значительно снизить частоту рестеноза стента за счет подавления пролиферации и гиперплазии неоинтимы. Несмотря на столь благоприятный эффект использования стентов с лекарственным покрытием I поколения, при долгосрочном наблюдении на первый план вышло более грозное осложнение — поздний и очень поздний тромбоз стента [11]. В развитии тромбоза стента могут играть роль неполная эндотелизация стента, мальаппозиция стента и воспалительная реакция сосудистой стенки. Все эти процессы в большей степени выражены для стентов с антипролиферативным покрытием I поколения [12—14].

Анализ результатов нашей работы демонстрирует сопоставимые данные с результатами крупных рандомизированных исследований [15]. Примечательно, что частота тромбоза устройств в группе стента I поколения Cypher в нашем исследовании выше, чем в известных клинических исследованиях. Вероятно, это обусловлено периодом накопления опыта стентирования незащищенного ствола ЛКА и нарушениями в технике операции.

По результатам нашего наблюдения, основными причинами, определившими лучшие результаты стентирования незащищенного ствола ЛКА при использовании стентов II и III поколения, стали устранение неблагоприятного воздействия постоянного полимерного покрытия на стенку сосуда и уменьшение профиля платформы стента. Это привело к снижению риска мальаппозиции стента и улучшению его эндотелизации [16, 17]. Улучшение результатов стентирования отмечено на фоне изменения популяции пациентов, их возраста и исходных клинических характеристик. Это свидетельствует о том, что улучшение технических особенностей и изменение подходов к стентированию незащищенного ствола ЛКА позволяет расширить показания к выполнению операции.

Дополнительным фактором, достоверно улучшившим результаты стентирования незащищенного ствола ЛКА, стало снижение риска мальаппозиции стента. Нами был проведен анализ ангиографических факторов риска неблагоприятных событий после стентирования ствола ЛКА. По его результатам, выполнение постдилатации стента в стволе ЛКА является независимым фактором, влияющим на частоту рестеноза и тромбоза стента (рис. 3). Результаты на-

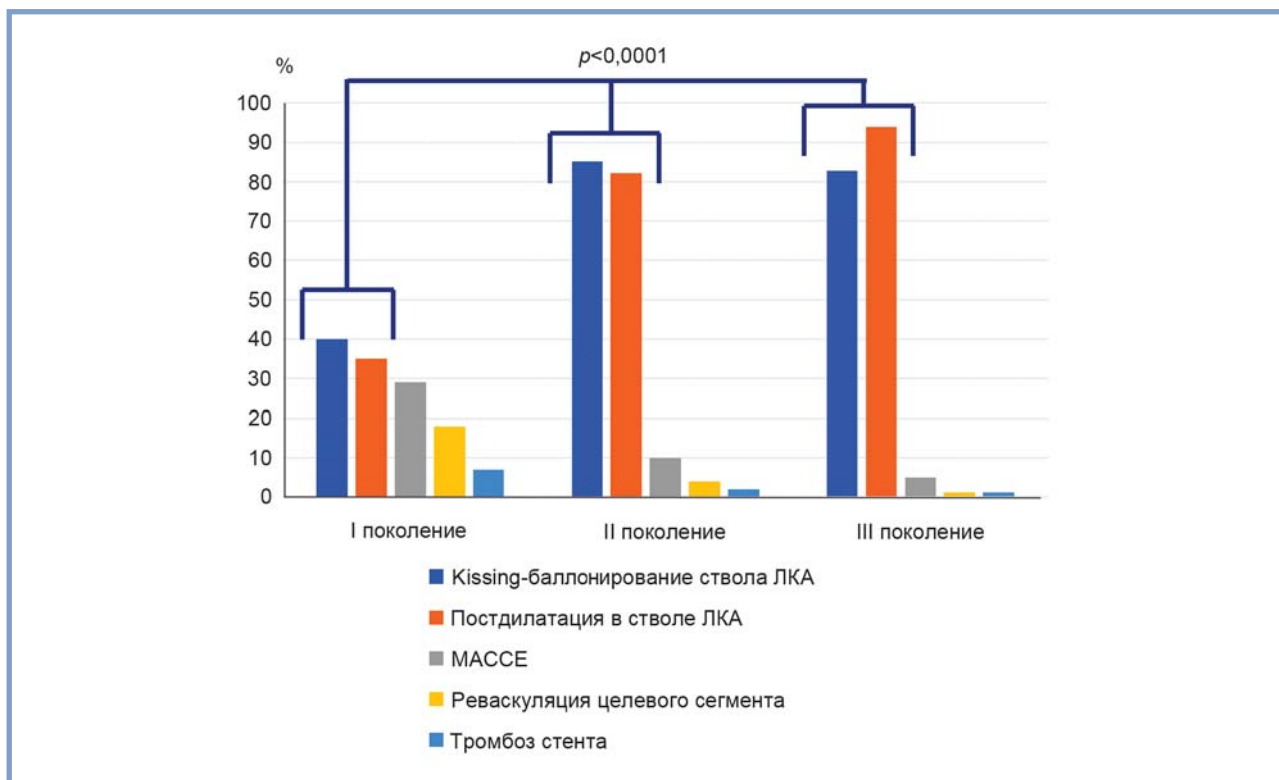


Рис. 3. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACCE) и частота выполнения оптимизации результатов у пациентов после стентирования ствола ЛКА.

шего наблюдения позволяют выделить два важных момента. Во-первых, новые генерации стентов за счет своих технических характеристик позволяют максимально улучшить результат стентирования ствола ЛКА. Во-вторых, изменение представлений о технологии стентирования играет ключевую роль в улучшении отдаленного прогноза у данной группы пациентов. При этом техника стентирования зависит от опыта оператора и учреждения, а также от использования внутрисосудистой визуализации. Стоит отметить, что в нашей работе использование внутрисосудистой визуализации (ВСУЗИ) уменьшалось по мере накопления опыта стентирования ствола ЛКА. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества 2014 г., рутинное использование ВСУЗИ у пациентов с поражением ствола ЛКА имеет рекомендацию IIa с уровнем доказательности B, тогда как выполнение оптимизации стентирования с постдилатацией стента высоким давлением у пациентов с поражением ствола ЛКА критически важно [18].

Ограничения исследования

Наше наблюдение является ретроспективным и когортным, в связи с чем исследуемые группы неоднородны. Имеются достоверные различия между возрастом пациентов, исходным уровнем липопротеидов низкой плотности, а также техническими характеристиками вмешательства. В связи с этим для более точного анализа в работе был использован метод логистической регрессии, который позволил выделить факторы риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в рамках нашего наблюдения.

Стентирование ствола ЛКА у включенных в наблюдение пациентов выполнено в период с 2004 до 2016 г., оче-

видно, имеет место фактор накопления опыта вмешательства, в связи с чем частота неблагоприятных событий может быть выше у пациентов 1-й группы.

Ограничение длительности ДААТ у пациентов после имплантации стентов с биоразрушимым полимерным покрытием было основано на предположении о более высокой скорости эндотелизации стентов III поколения в связи с уменьшением воздействия постоянного полимера на стенку сосуда и снижением выраженности воспаления. Сокращение ДААТ у этой группы пациентов в настоящее время изучается в ряде клинических исследований и допущение сокращения длительности ДААТ в нашей работе было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

Заключение

Современные клинические рекомендации по лечению пациентов с поражением незащищенного ствола ЛКА основаны на результатах сравнения КШ и стентирования ствола ЛКА стентами с лекарственным покрытием I поколения, тогда как используемые в настоящее время стенты II поколения и стенты с биоразрушимым полимером имеют лучшие технические характеристики и профиль безопасности. Использование стентов с антипролиферативным покрытием II и III поколения при вмешательствах на стволе ЛКА сопряжено с меньшей частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и повторных реваскуляризаций целевого сегмента. К факторам, влияющим на отдаленный прогноз вмешательства, помимо типа используемого стента относятся возраст старше 75 лет, нарушение функции по-

чек, наличие периферического атеросклероза, применение сложных техник стентирования с использованием двух стентов и отсутствие постдилатации стента в стволе ЛКА. Имплантация стентов с биоразрушимым полимерным покрытием, вероятно, допускает сокращение длительности ДААТ до 4 мес у пациентов с поражением ствола ЛКА, однако в настоящее время рекомендованная длительность ДААТ у таких пациентов составляет не менее 12 мес.

Тщательный анализ эволюции представлений о лечении пациентов с поражением незащищенного ствола ЛКА и результаты последующих исследований, возможно, позволят расширить показания для проведения стентирования ствола ЛКА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Арутюнян Г.К., Терещенко А.С., Кайралиев Д.М., Меркулов Е.В., Проваторов С.И., Самко А.Н. Стентирование незащищенного ствола левой коронарной артерии у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца: эволюция представлений. *Неотложная кардиология*. 2017;1:25-33. [Arutyunyan GK, Tereshchenko AS, Kayraliev DM, Merkulov EV, Provatorov SI, Samko AN. Stenting the unprotected trunk of the left coronary artery in patients with a stable form of coronary heart disease: the evolution of ideas. *Emergency Cardiology*. 2017;1:25-33. (In Russ.)].
2. Арутюнян Г.К., Меркулов Е.В. Инвазивное лечение ишемической болезни сердца. В кн.: Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. *Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения*. М.: Патисс; 2018. [Arutyunyan GK, Merkulov EV. Invasive treatment of coronary heart disease. In: Sergienko I.V., Anshel's A.A., Kukharchuk V.V. *Dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment*. М.: Патисс; 2018. (In Russ.)].
3. Fajadet J, Chieffo A. Current management of left main coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2012;33:36-50. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf426>
4. Ahn JM, Park DW, Lee CW, Chang M, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, Tenekecioglu E, Han M, Lee PH, Kang S, Lee S, Kim Y, Park S, Serruys P, Park S. Comparison of Stenting Versus Bypass Surgery According to the Completeness of Revascularization in Severe Coronary Artery Disease: Patient-Level Pooled Analysis of the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(14):1415-1424. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.04.037>
5. Левицкий И.В., Самко А.Н., Меркулов Е.В. Второе поколение стентов с лекарственным покрытием. *Атмосфера*. 2011;3:17-21. [Levitskij IV, Samko AN, Merkulov EV. The second generation of drug-eluting stents. *Atmosphere*. 2011;3:17-21. (In Russ.)].
6. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato M, Feit F, Bhatt D, Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;126(23):2873-2891. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.097014>
7. Cassese S, Kufner S, Xhepa E, Byrne R, Kreutzer J, Ibrahim T, Tiroch K, Valgimigli M, Tölg R, Fusaro M, Schunkert H, Laugwitz K, Mehili J, Kastrati A. Three-year efficacy and safety of new- versus early-generation drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease insights from the ISAR-LEFT MAIN and ISAR-LEFT MAIN 2 trials. *Clin Res Cardiol*. 2015;105(7):575-584. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0953-x>
8. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F, Richter DJ, Schauerte P, Uva M, Stefanini G, Taggart D, Torracca L, Valgimigli M, Wijn W, Witkowski A. 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). *European Heart Journal*. 2014;35:2541-2261. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>
9. Lemmert ME, Oldroyd K, Barragan P, Lesiak M, Byrne R, Merkulov E, Daemen J, Onuma Y, Witberg K, Geuns R. Reduced duration of dual antiplatelet therapy using an improved drug-eluting stent for percutaneous coronary intervention of the left main artery in a real-world, all-comer population: Rationale and study design of the prospective randomized multicenter IDEAL-LM trial. *Am Heart J*. 2017;187:104-111. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.02.015>
10. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344-2351. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.685313>
11. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Juni P, Sianos G, Hellige G, Domburg R, Hess O, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys P. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369(9562):667-678. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60314-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60314-6)
12. Hassan AK, Bergheanu SC, Stijnen T, Hoeven BL, Snoep J, Josepha WP, Schalij MJ, Jukema JW. Late stent malapposition risk is higher after drug-eluting stent compared with bare-metal stent implantation and associates with late stent thrombosis. *Eur Heart J*. 2010;31(10):1172-1180. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn553>
13. Lusher TF, Steffel J, Eberli F, Joner M, Nakazawa G, Tanner F, Virmani R. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007;115:1051-1058. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.675934>
14. Holmes DR, Kereiakes DJ, Garg S, Serruys P, Dehmer G, Ellis S, Williams D, Kimura T, Moliterno D. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1357-1365. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.016>
15. Park DW, Park SJ. Percutaneous Coronary Intervention of Left Main Disease: Pre- and Post-EXCEL (Evaluation of XIENCE Everolimus Eluting Stent Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization) and NOBLE (Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study) Era. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(6):e004792. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.117.004792>
16. Rudolph A, Teske M, Illner S, Kiefel V, Sternberg K, Grabow N, Wree A, Hovakimyan M. Surface Modification of Biodegradable Polymers towards Better Biocompatibility and Lower Thrombogenicity. *PLoS One*. 2015;10(12):e0142075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142075>
17. Danzi GB, Piscione F, et al. *DES with bioabsorbable polymers, antiplatelet therapy and stent thrombosis*. Edizioni Minerva Medica. Turin. 2012.
18. Lassen JF, Burzotta F, Banning A, Lefèvre T, Darremont O, Hildick-Smith D, Chieffo A, Pan M, Holm N, Louvard Y, Stankovic G. Percutaneous coronary intervention for the left main stem and other bifurcation lesions: 12th consensus document from the European Bifurcation Club. *Euro Intervention*. 2018;13(13):1540-1553. <https://doi.org/10.4244/eij-d-17-00622>

Поступила 10.10.2018

Пространственный угол QRS-T и электрокардиографический желудочковый градиент при разных формах прекапиллярной легочной гипертензии

Т.А. САХНОВА, Е.В. БЛИНОВА, О.А. АРХИПОВА, Е.С. ЮРАСОВА, М.А. САИДОВА, Т.В. МАРТЫНИУК

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Прекапиллярная легочная гипертензия (ЛГ), в том числе легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и хроническая тромбоземболическая ЛГ (ХТЭЛГ), является тяжелым заболеванием, приводящим к правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти. У таких пациентов чрезвычайно важное значение имеют своевременная диагностика, стратификация риска и лечение. **Цель исследования** — изучить изменения электрокардиографического желудочкового градиента (VG) и пространственного угла QRS-T при разных формах прекапиллярной ЛГ. **Материал и методы.** Обследовали три группы женщин, страдающих ЛГ: 21 пациентку с идиопатической ЛГ (ИЛГ, средний возраст 50±6 лет); 18 с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией (ЛАГ-ССД, 58±10 лет); 21 с ХТЭЛГ (54±8 лет). Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин (55±9 лет). Пространственный угол QRS-T и VG рассчитывали с использованием цифровой синтезированной векторкардиограммы. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), переднезадний размер правого желудочка (ПЗР ПЖ) и площадь правого предсердия (S ПП) оценивали с использованием трансторакальной эхокардиографии. **Результаты.** По сравнению с нормальной группой у пациенток с ЛГ угол QRS-T был значительно увеличен, а VG значительно уменьшен. Эти изменения были наиболее выраженными у пациенток с ЛАГ-ССД: QRS-T угол в нормальной группе 49±20 градусов; в группе ИЛГ 90±41 градус; в группе ХТЭЛГ 89±40 градусов; в группе ЛАГ-ССД 122±31 градус; VG в нормальной группе 77±13 мс; в группе ХТЭЛГ 48±26 мс; в группе ИЛГ 34±14 мс; в группе ЛАГ-ССД 30±17 мс. Группы пациенток с ЛГ не имели статистически значимых различий в СДЛА и ПЗР ПЖ. S ПП была достоверно больше в группе ЛАГ-ССД (27±7 см²) по сравнению с ИЛГ (23±6 см²) и ХТЭЛГ (22±7 см²). Значения угла QRS-T коррелировали с S ПП ($r=0,4, p<0,01$). VG коррелировал с S ПП ($r=-0,4, p<0,01$), СДЛА ($r=-0,3, p<0,05$), ПЗР ПЖ ($r=-0,3, p<0,05$) и частотой сердечных сокращений ($r=-0,4, p<0,01$). **Заключение.** Пациенты с ЛАГ-ССД характеризовались наиболее выраженными изменениями пространственного угла QRS-T и VG по сравнению с ИЛГ и ХТЭЛГ. У пациенток с прекапиллярной ЛГ пространственный угол QRS-T и VG имел статистически значимые корреляции с S ПП — важным эхокардиографическим предиктором плохого прогноза.

Ключевые слова: синтезированная векторкардиограмма, прекапиллярная легочная гипертензия, пространственный угол QRS-T, желудочковый градиент.

Spatial QRS-T angle and electrocardiographic ventricular gradient in different forms of pre-capillary pulmonary hypertension

T.A. SAKHNOVA, E.V. BLINOVA, O.A. ARKHIPOVA, E.S. YURASOVA, M.A. SAIDOVA, T.V. MARTYNIUK

Institute of the Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Introduction. Pre-capillary pulmonary hypertension (PH), including pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), is a severe condition leading to right heart failure and death. In these patients timely diagnosis, risk stratification and treatment are of extreme importance. The aim of the study was to investigate the changes of the electrocardiogram-derived ventricular gradient (VG) and spatial QRS-T angle in different forms of pre-capillary PH. **Methods.** We examined 3 groups of female PH patients: 21 with idiopathic PAH (IPH, mean age 50±6 years); 18 with PAH associated with systemic sclerosis (SS, 58±10 years); 21 with CTEPH (54±8 years). 30 healthy females (55±9 years) comprised the control group. Spatial QRS-T angle and VG were calculated using digital derived vectorcardiogram. Systolic pulmonary artery pressure (SPAP), right ventricular anterior-posterior dimension (RV APD) and right atrial area (RAA) were estimated using transthoracic echocardiography. **Results.** As compared with normal group in PH patients QRS-T angle was significantly increased, VG significantly decreased. These changes were the most pronounced in patients with SS: QRS-T angle, degrees: 49±20 in normal group; 90±41 in IPH; 89±40 in CTEPH; 122±31 in SS; VG, mV*ms: 77±13 in normal group; 48±26 in CTEPH; 34±14 in IPH; 30±17 in SS. Groups of PH patients had no statistically significant differences in SPAP and RV APD. RAA was greater in SS (27±7 cm²) as compared with IPH (23±6 cm²) and CTEPH (22±7 cm²). QRS-T angle correlated with RAA ($r=0.4, p<0.01$). VG correlated with RAA ($r=-0.4, p<0.01$), SPAP ($r=-0.3, p<0.05$), RV APD ($r=-0.3, p<0.05$) and heart rate ($r=-0.4, p<0.01$). **Conclusions.** Patients with PAH associated with SS were characterized with the most pronounced changes in spatial QRS-T angle and VG as compared with IPH and CTEPH. In patients with pre-capillary PH spatial QRS-T angle and VG had statistically significant correlations with RAA — important echocardiographic predictor of poor prognosis.

Keywords: derived vectorcardiogram, precapillary pulmonary hypertension, systemic sclerosis, spatial QRS-T angle, ventricular gradient.

Сведения об авторах:

Сажнова Тамара Александровна — к.м.н., ст. научный сотрудник лаборатории ЭКГ ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: tamara-sakhnova@mail.ru; тел.: +7(495)414-6407; <https://orcid.org/0000-0002-5543-7184> (автор, ответственный за переписку)

Блинова Елена Валентиновна — к.м.н., научный сотрудник лаборатории ЭКГ ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: blianova2009.73@mail.ru; тел.: +7(495)414-6407; <https://orcid.org/0000-0001-8725-7084>

Архипова Ольга Александровна — к.м.н., научный сотрудник Отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: olga_ark@list.ru; тел.: +7(495)414-6833

Юрасова Елена Сергеевна — к.м.н., ведущий научный сотрудник Организационно-методического отдела ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: yurakis@mail.ru; тел.: +7(495)414-6270

Саидова Марина Абдулатиповна — д.м.н., проф., руководитель Отдела ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: m.saidova@gmail.com; тел.: +7(495)414-6357

Мартынюк Тамара Витальевна — д.м.н., руководитель Отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: trukhiniv@mail.ru; тел.: +7(495)414-6450

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) — это группа заболеваний, при которых наблюдается прогрессирующее повышение давления в легочной артерии (ДЛА) и легочного сосудистого сопротивления, что в итоге приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности. Различают посткапиллярную (характерную для ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца) и прекапиллярную формы ЛГ. Критериями прекапиллярной ЛГ являются среднее ДЛА 25 мм рт.ст. и больше и давление заклинивания в легочной артерии 15 мм рт.ст. и меньше при нормальном или сниженном сердечном выбросе [1]. Все указанные параметры измеряются в покое при катетеризации правых отделов сердца. Прекапиллярная форма ЛГ наблюдается при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), ЛГ вследствие патологии легких, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ).

Успехи в лечении ЛАГ и ХТЭЛГ, достигнутые в последние годы, делают очень важным как можно более раннее выявление таких больных и стратификацию риска неблагоприятных исходов для своевременного выбора адекватных методов лечения.

Электрокардиография (ЭКГ) в силу ее широкой доступности остается одним из методов, используемых на этапе верификации диагноза ЛГ [1]. Внедрение компьютерной ЭКГ вызывает все больший интерес к сложным интегральным ЭКГ-показателям — пространственному углу QRS-T и ЭКГ-желудочковому градиенту (VG). У больных ЛГ были продемонстрированы их высокая диагностическая информативность [2], корреляция с показателями систолической функции правого желудочка (ПЖ) [3], а также прогностическое значение в отношении смертности [4, 5].

Цель данного исследования — изучение изменений пространственного угла QRS-T и VG при разных формах прекапиллярной ЛГ.

Материал и методы

В исследование были включены 60 больных ЛГ (женщин), находившихся на лечении в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ: 21 пациентка с идиопатической ЛГ (ИЛГ), 21 с ХТЭЛГ и 18 пациенток с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией (ЛАГ-ССД). Диагноз был установлен согласно современным рекомендациям на основании комплексного клинико-инструментального обследования. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин (средний возраст 55 ± 9 лет).

У всех пациенток были зарегистрированы цифровые ЭКГ в 12 отведениях и проведена трансторакальная эхокардиография.

ЭКГ

ЭКГ регистрировали с помощью компьютерного электрокардиографа Easy ECG («Атес Медика», Россия) и обрабатывали при помощи программного обеспечения Easy ECG («Атес Медика», Россия). Кардиокомплекс PQRS, полученный путем усреднения сходных по конфигурации кардиоциклов 10-секундной записи, подвергался автоматической разметке с определением границ зубца P, комплекса QRS и конца зубца T. При необходимости была возможна ручная коррекция границ. С помощью описанных ранее линейных преобразований [6] были синтезированы ортогональные векторкардиографические отведения X, Y, и Z. Угол QRS-T вычисляли как пространственный угол между интегральными векторами QRS и T. Для получения VG вычисляли интегралы (площади под кривой ЭКГ) за период QRST в отведениях X, Y и Z, которые считались компонентами вектора VG. Затем строили вектор с компонентами VG-X, VG-Y и VG-Z, нормированный на максимальный вектор комплекса QRS. Таким образом, мы анализировали модуль VG и его компоненты VG-X, VG-Y и VG-Z. Считали, что ось x направлена налево, ось y — вниз, а ось z — вперед. Для более наглядного представления VG строили его дипольные карты («карты ускорения реполяризации»); способ их построения и электрофизиологическое значение подробнее описаны ранее [7]. На этих картах изображаются два полюса, между которыми наблюдается наибольшая разница в длительности потенциала действия, и указывается величина этой разницы в миллисекундах.

Эхокардиография

Трансторакальную эхокардиографию проводили на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid E9 («GE Healthcare», США) с использованием датчика M5S-D. Измерение размеров ПЖ и площади правого предсердия (ПП) проводили в соответствии с рекомендациями по эхокардиографической оценке правых камер сердца [8]. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определяли как сумму максимального систолического градиента на трикуспидальном клапане и давления в ПП, которое оценивали в зависимости от диаметра нижней полой вены и степени ее коллабирования на вдохе.

Статистический анализ

Данные были проанализированы с помощью статистического программного обеспечения MedCalc, версия 12.7.8 («MedCalc Software BVBA», Остенде, Бельгия). Непрерывные переменные представлены в виде среднего \pm SD, качественные переменные — в процентах. Для оцен-

ки различий двух независимых количественных переменных использовали непарный *t*-тест, для качественных переменных — точный критерий Фишера. Для определения взаимосвязи переменных был проведен корреляционный анализ Пирсона.

Результаты

Клинические и эхокардиографические характеристики пациентов разных групп на момент обследования представлены в **табл. 1**.

У всех пациенток наблюдали значительное повышение СДЛА (минимальное значение составило 55 мм рт.ст.), у большинства больных отмечали дилатацию ПЖ и ПП; площадь правого предсердия (S ПП) превышала 26 см² у 24% пациентов с ИЛГ, 28% пациенток с ХТЭЛГ и 53% пациенток с системной склеродермией. У значительной части больных (56,7%) присутствовал такой неблагоприятный признак, как перикардиальный выпот.

Значения векторкардиографических параметров практически здоровых женщин и пациентов разных групп представлены в **табл. 2**.

По сравнению с контрольной группой у пациенток с ЛГ угол QRS-T был значительно увеличен, а модуль VG и его компоненты уменьшены. Изменения угла QRS-T были наиболее выражены у пациенток с системной склеродермией; изменения VG и его компонент — у пациенток с системной склеродермией и ИЛГ.

У здоровых лиц отмечены достоверные корреляционные связи модуля VG с ЧСС ($r = -0,5, p < 0,01$) и VG-X с ЧСС ($r = -0,5, p < 0,01$).

У больных с наличием перикардиального выпота был увеличен угол QRS-T (109,4±36,5 градусов, у больных без перикардиального выпота 86,4±41,4 градусов, $p < 0,05$) и уменьшена компонента VG-X (7,4±14,3 мс, у больных без перикардиального выпота 16,6±13,1 мс, $p < 0,05$).

На **рисунке** представлены ЭКГ и дипольные карты VG (карты ускорения реполяризации) практически здоровой женщины 58 лет и больных с разными формами прекапиллярной ЛГ, а именно:

Больная 55 лет с диагнозом ХТЭЛГ. Функциональный класс III (ВОЗ). Легочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. Гипертоническая болезнь II стадии.

Таблица 1. Клинические и эхокардиографические характеристики пациенток на момент обследования

Характеристика	ИЛГ	ХТЭЛГ	ЛАГ-ССД
Возраст, годы	50,0±6,1	53,8±8,3	57,9±10,3*
Функциональный класс (ВОЗ)			
II	7 (33,3%)	5 (23,8%)	5 (29,4%)
III	11 (52,4%)	14 (66,7%)	9 (52,9%)
IV	3 (14,3%)	2 (9,5%)	3 (17,6%)
Сопутствующие заболевания			
АГ	6 (29%)	8 (38%)	8 (44%)
ИБС	0	3 (14%)	3 (17%)
ЧСС, уд/мин	76,0±16,2	76,5±11,6	82,7±16,6
СДЛА, мм рт.ст.	89,5±13,2	84,9±12,4	88,5±15,8
ПЗР ПЖ, см	3,63±0,47	3,62±0,54	3,63±0,59
S ПП, см ²	23,4±6,2	22,4±7,2	27,0±7,2
КДР ЛЖ, см	4,08±0,57	4,32±0,50	4,12±0,59
Перикардиальный выпот, в том числе:	13 (61,9%)	12 (57,1%)	9 (50,0%)
минимальный	8 (38,1%)	8 (38,1%)	6 (33,3%)
значительный	5 (23,8%)	4 (19,0%)	3 (16,7%)

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой ИЛГ; ЧСС — частота сердечных сокращений, ПЗР — переднезадний размер, КДР — конечно-диастолический размер.

Таблица 2. Значения векторкардиографических показателей у практически здоровых женщин и пациентов разных групп

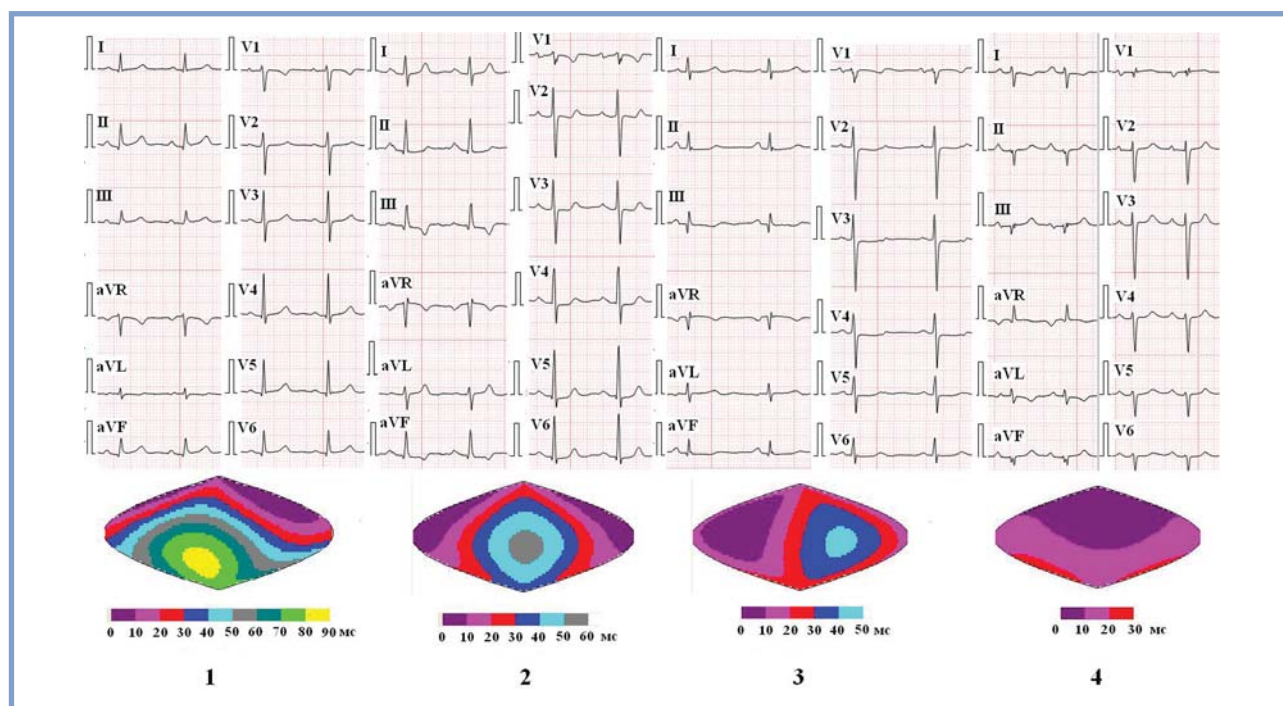
Показатель	Норма	ИЛГ	ХТЭЛГ	ЛАГ-ССД
Угол QRS-T, градусы	49,0±19,9	90,6±41,1*	88,9±39,6*	122,1±31,0*#
Модуль VG, мс	76,6±13,3	33,8±14,1*	48,2±25,8*†	29,7±17,2*
VG-X, мс	42,3±8,8	7,0±10,6*	16,4±17,4*†	10,5±13,4*
VG-Y, мс	29,0±10,7	8,8±11,0*	10,3±9,6*	11,7±11,1*
VG-Z, мс	25,1±11,8	-13,4±16,5*	-7,9±31,4*	-3,1±12,6*

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой нормы; # — $p < 0,05$ по сравнению с группами ИЛГ и ХТЭЛГ; † — $p < 0,05$ по сравнению с группой ИЛГ.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции векторкардиографических показателей с эхокардиографическими показателями и частотой сердечных сокращений (ЧСС) у больных ЛГ

Показатель	Угол QRS-T	Модуль VG	VG-X	VG-Y
СДЛА		-0,3*	-0,3*	
ПЗР ПЖ		-0,3*	-0,4**	-0,3*
S ПП	0,4**	-0,4**	-0,4**	
ЧСС		-0,3*		

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. ПЗР — переднезадний размер.



ЭКГ и дипольные карты VG практически здоровой женщины (1), больной ХТЭЛГ (2), больной ИЛГ (3) и больной ЛАГ-ССД (4).

По данным эхокардиографии КДР ЛЖ 4,6 см; толщина межжелудочковой перегородки 0,9 см; толщина задней стенки левого желудочка 0,8 см; S ПП 25 см²; ПЗР ПЖ 3,3 см, апикально 4,8 см; толщина передней стенки ПЖ 0,7 см; СДЛА 85 мм рт.ст.

Больная 53 лет с диагнозом ИЛГ. Функциональный класс III (ВОЗ). Легочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. Гипертоническая болезнь II стадии.

По данным эхокардиографии КДР ЛЖ 4,0 см; толщина межжелудочковой перегородки 1,1 см; толщина задней стенки левого желудочка 1,1 см; S ПП 22 см²; ПЗР ПЖ 4,4 см, апикально 4,3 см; толщина передней стенки ПЖ 0,7 см; СДЛА 73 мм рт.ст.; следовое количество жидкости в полости перикарда.

Больная 58 лет с диагнозом ЛАГ-ССД. Функциональный класс III (ВОЗ). Системная склеродермия, хроническое течение, лимитированная форма. Легочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. Гипертоническая болезнь II стадии.

По данным эхокардиографии КДР ЛЖ 4,7 см; толщина межжелудочковой перегородки 0,8 см; толщина задней стенки левого желудочка 0,8 см; S ПП 24 см²; ПЗР ПЖ 3,3 см, апикально 4,6 см; толщина передней стенки ПЖ 0,7 см; СДЛА 85 мм рт.ст.

Обсуждение

В данное исследование были включены больные с редкими тяжелыми заболеваниями, которые при отсутствии необходимого лечения имеют крайне неблагоприятный прогноз. Особенно тяжелое течение и быстрое прогрессирование заболевания с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности характерно для пациенток с ЛАГ-

ССД, выживаемость которых хуже даже по сравнению с ИЛГ [9]. Залогом улучшения прогноза как при ЛАГ, так и при ХТЭЛГ являются ранняя диагностика и своевременное применение адекватного лечения. В настоящее время выбор стратегии лечения таких больных основывается на оценке риска летальности, для которой используются целый ряд клинических, гемодинамических, лабораторных показателей, а также данные эхокардиографии [10].

Интерес к повышению диагностической информативности ЭКГ за счет более сложной компьютерной обработки ее сигналов обусловлен несколькими причинами. С одной стороны, это простой метод, доступный в медицинских учреждениях любого уровня, хорошо поддающийся дистанционному анализу. С другой стороны, этот метод предоставляет уникальную информацию об электрических процессах в сердце, более точное понимание которых потенциально могло бы пролить новый свет на механизмы прогрессирования сердечной недостаточности.

В последнее время большое внимание исследователей привлекают такие интегральные ЭКГ-показатели, как пространственный угол QRS-T и VG. Было продемонстрировано их диагностическое и прогностическое значение у больных ЛГ, в том числе при ССД [2, 4].

Данные показатели характеризуют соотношения процессов де- и реполяризации желудочков, однако механизмы их изменений еще не до конца ясны. На экспериментальной модели ЛГ у крыс было показано, что изменения этих показателей начинаются уже на ранних стадиях формирования ЛГ и еще более усугубляются при развитии гипертрофии ПЖ [11]. В основе этих изменений может лежать увеличение длительности потенциалов действия за счет снижения экспрессии белков калиевых каналов [12], которое может запускаться при изменении локального напряжения стенки желудочков [13]. На клиническом мате-

риале была продемонстрирована взаимосвязь угла QRS-T и VG с показателями систолической и диастолической функций ПЖ у больных с прекапиллярной ЛГ [3].

В данной работе у всех изученных групп пациенток с прекапиллярной ЛГ по сравнению с группой практически здоровых лиц угол QRS-T был увеличен, а VG и его компоненты уменьшены. Эти изменения были наиболее выражены у больных ЛАГ-ССД. Известно, что из всех подгрупп ЛАГ у пациенток с системной склеродермией отмечается самое тяжелое течение заболевания и самое быстрое наступление летального исхода. Это объясняют более старшим возрастом подобных пациенток, более частым наличием сопутствующих заболеваний, а также вовлечением в патологический аутоиммунный процесс миокарда [9]. Есть данные, что у больных ЛАГ-ССД сократимость ПЖ меньше по сравнению с больными ИЛГ [14].

В нашей работе сопутствующие АГ и ИБС несколько чаще встречались у больных ЛАГ-ССД по сравнению с больными ИЛГ и ХТЭЛГ, однако эти различия не достигали уровня статистической значимости. Мы старались сделать изучаемые группы сопоставимыми по полу и возрасту. Больные ИЛГ оказались достоверно моложе больных ЛАГ-ССД, однако они были старше, чем это характерно для больных ИЛГ по данным Российского регистра [15]. Возможно, у этих больных имелись какие-то особенности патогенеза заболевания. В этом отношении можно вспомнить, что до принятия усовершенствованных критериев диагностики системной склеродермии в 2013 г. ее висцеральная форма часто оставалась недиагностированной [9].

Анализируя приведенные нами клинические примеры, хочется подчеркнуть следующее. Из ЭКГ-критериев гипертрофии ПЖ у больной ХТЭЛГ превышал норму показатель «максимальная амплитуда зубца R в отведении V1 или V2 + максимальная амплитуда зубца S в отведении I или aVL — амплитуда зубца S в отведении V1 больше 6 мм». У больной ЛАГ-ССД присутствовали критерии «амплитуда зубца S в отведении V6 больше 3 мм», «амплитуда зубца r в отведении V5 меньше 3 мм» и «соотношение r/S в отведении V6 меньше 1». У больной ИЛГ имелись зубец S в от-

ведении I и зубец Q в отведении III, что считается «вспомогательным» ЭКГ-критерием гипертрофии ПЖ. Во всех трех случаях, несмотря на высокие уровни СДЛА, на ЭКГ в 12 отведениях отсутствовали вторичные изменения реполяризации в виде отрицательных зубцов T в отведениях V2 и V3, в связи с чем по обычной ЭКГ можно было недооценить тяжесть ЛГ, однако дипольные карты VG существенно отличались от нормы. У больной ЛАГ-ССД по ЭКГ можно было заподозрить наличие рубцового поражения миокарда нижней локализации, однако при эхокардиографии у этой больной зон нарушения локальной сократимости выявлено не было.

В настоящей работе мы не сопоставляли ЭКГ-показатели с показателями систолической и диастолической функций ПЖ. Это входит в планы наших дальнейших исследований.

Заключение

У пациенток с прекапиллярной ЛГ по сравнению с группой практически здоровых лиц отмечены изменения интегральных ЭКГ-показателей, характеризующих соотношения процессов де- и реполяризации желудочков. Пространственный угол QRS-T у этих больных был увеличен, а VG и его компоненты уменьшены. Изменения пространственного угла QRS-T при ЛАГ-ССД были более выраженными, чем при ИЛГ и ХТЭЛГ. У пациенток с прекапиллярной ЛГ пространственный угол QRS-T и VG имели статистически значимые корреляции с площадью ПП — эхокардиографическим предиктором плохого прогноза.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т.С.
Сбор и обработка материала: Е.Б., О.А., Е.Ю.
Статистическая обработка: Е.Б.
Написание текста: Е.Б., О.А., Е.Ю.
Редактирование: Т.С., М.С., Т.М.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;9:4-23. [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, Volkov AV, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv (Therapeutic archive)*. 2014;9:4-23. (In Russ.)].
2. Kamphuis VP, Haeck ML, Wagner GS, Maan AC, Maynard C, Delgado V, Vliegen HW, Swenne CA. Electrocardiographic detection of right ventricular pressure overload in patients with suspected pulmonary hypertension. *J Electrocardiol*. 2014;47(2):175-182. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2013.10.010>
3. Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Саидова М.А., Лоскутова А.С., Рябыкина Г.В., Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Трунов В.Г., Айду Э.А., Чазова И.Е. Сопоставление параметров синтезированной векторкардиограммы со структурно-функциональным состоянием правого желудочка у больных легочной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2015;12(4):57-60. [Blinova EV, Sakhnova TA, Saidova MA, Loskutova AS, Ryabukina GV, Arkhipova OA, Martynyuk TV, Trunov VG, Aidu EA, Chazova IE. Comparison of vectorcardiographic parameters with structural-functional state of the right ventricle in patients with pulmonary hypertension. *Systemic Hypertension*. 2015;12(4):57-60. (In Russ.)].
4. Scherptong RW, Henkens IR, Kapel GF, Swenne CA, van Kralingen KW, Huisman MV, Schuerwegh AJ, Bax JJ, van der Wall EE, Schalij MJ, Vliegen HW. Diagnosis and mortality prediction in pulmonary hypertension: the value of the electrocardiogram-derived ventricular gradient. *J Electrocardiol*. 2012;45(3):312-318. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2011.12.001>
5. Couperus LE, Vliegen HW, Henkens IR, Maan AC, Treskes RW, de Vries JK, Schouffoer AA, Swenne CA, Schalij MJ, Scherptong RW. Electrocardiographic detection of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis using the ventricular gradient. *J Electrocardiol*. 2016;49(1):60-68. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2015.09.003>
6. Трунов В.Г., Айду Э.А., Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Синтез сигналов скорректированных ортогональных отведений Макфи-Парунгао по данным электрокардиограммы в 12 отведениях. *Медицинский алфавит. Современная функциональная диагностика*. 2017;14(311):16-20. [Trunov VG, Aidu EA, Blinova EV, Sakhnova TA. Synthesis of McFee-Parungao corrected orthogonal lead system signals from 12 lead electrocardiogram. *Meditsinskiy alfavit. Sovremennaya funktsional'naya diagnostika (Medical alphabet. Modern functional diagnostics)*. 2017;14(311):16-20. (In Russ.)].
7. Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Векторкардиография. В кн.: *Руководство по кардиологии*. Под ред. Чазова Е.И. Т. 2. М.: Практика; 2014. [Blinova EV, Sakhnova TA. Vectorcardiography. In: *Rukovodstvo po kardiologii*. Ed. Chazov Ye.I. V. 2. M.: Praktika; 2014. (In Russ.)].
8. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocar-

- diographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713; 786-788. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
9. Юдкина Н.Н., Волков А.В. Особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией: обзор литературы. *Евразийский кардиологический журнал*. 2015;4:32-39. [Yudkina NN, Volkov AV. Pulmonary arterial hypertension associated with a systemic sclerosis: review of literature. *Eurasian heart journal*. 2015;4:32-39. (In Russ.)].
 10. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. В фокусе внимания — легочная артериальная гипертензия. *Медицинский алфавит. Артериальная гипертензия*. 2016;31(294):28-33. [Chazova IE, Martynuk TV. Focus on pulmonary arterial hypertension. *Meditsinskiy alfavit. Arterial'naya gipertenziya (Medical alphabet. Arterial hypertension)*. 2016;31(294):28-33. (In Russ.)].
 11. Henkens IR, Mouchaers KT, Vliegen HW, van der Laarse WJ, Swenne CA, Maan AC, Draisma HH, Schaliij I, van der Wall EE, Schaliij MJ, Vonk-Noordegraaf A. Early changes in rat hearts with developing pulmonary arterial hypertension can be detected with three-dimensional electrocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(2):1300-1307. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01359.2006>
 12. Piao L, Fang YH, Cadete VJ, Wietholt C, Urboniene D, Toth PT, Marsboom G, Zhang HJ, Haber I, Rehman J, Lopaschuk GD, Archer SL. The inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves impaired cardiac function and electrical remodeling in two models of right ventricular hypertrophy: resuscitating the hibernating right ventricle. *J Mol Med (Berl)*. 2010;88(1):47-60. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0524-6>
 13. Jeyaraj D, Wilson LD, Zhong J, Flask C, Saffitz JE, Deschênes I, Yu X, Rosenbaum DS. Mechanoelectrical feedback as novel mechanism of cardiac electrical remodeling. *Circulation*. 2007;115(25):3145-3155. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.688317>
 14. Overbeek MJ, Lankhaar JW, Westerhof N, Voskuyl AE, Boonstra A, Bronzwaer JG, Marques KM, Smit EF, Dijkmans BA, Vonk-Noordegraaf A. Right ventricular contractility in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1160-1166. <https://doi.org/10.1183/09031936.00135407>
 15. Архипова О.А., Валиева З.С., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Особенности легочной артериальной гипертензии по данным Российского регистра. *Евразийский кардиологический журнал*. 2014;4:44-53. [Arkhipova OA, Valieva ZS, Martynuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IYe. Features of pulmonary arterial hypertension in the Russian register. *Eurasian heart journal*. 2014;4:44-53. (In Russ.)].

Поступила 22.11.2018

Оценка эффективности различных способов лечения желудочковой аритмии

Т.В. ТРЕШКУР¹, Т.Э. ТУЛИНЦЕВА¹, Е.С. ЖАБИНА¹, М.А. ОВЕЧКИНА¹, Д.Ю. АЛЕКСЕЕВА¹, О.Н. ЖДАНОВА²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Сопоставление результатов различных антиаритмических воздействий, направленных на устранение некоронарогенных желудочковых аритмий. **Материал и методы.** В исследование включены 312 пациентов с одиночными желудочковыми эктопическими комплексами более 500 в сутки, фракцией выброса более 55%, в возрасте старше 18 лет, которых наблюдали 12—36 мес. Для выбора способа лечения и контроля эффективности использовались холтеровское и многосуточное мониторирование ЭКГ, тредмил-тест, психологическая диагностика и ментальные пробы. **Результаты.** В зависимости от результатов обследования, участия автономной нервной системы в аритмогенезе и планируемого лечения пациенты были разделены на четыре группы. Эффективность медикаментозного (I, II и III группы) и хирургического (IV группа) лечения в течение всего времени наблюдения была сопоставима и составила более 70%. Наилучшие результаты показали пациенты, страдающие желудочковыми аритмиями менее 5 лет. **Вывод.** При дифференцированном подходе к лечению некоронарогенных желудочковых аритмий наблюдается высокая сопоставимая эффективность медикаментозной терапии и радиочастотной абляции.

Ключевые слова: желудочковые аритмии, холтеровское мониторирование, пробы с физической нагрузкой, психодиагностика, лечебная тактика.

Efficacy evaluation of various treatment options of ventricular arrhythmias

T.V. TRESHKUR, T.E. TULINTSEVA, E.S. ZHABINA, M.A. OVECHKINA, D.YU. ALEKSEEVA, O.N. ZHDANOVA*

Almazov National Medical Research Centre, St.-Petersburg, Russia; First Pavlov State Medical University of St.-Petersburg, Russia

The aim. To compare the results of different methods of antiarrhythmic therapy of non-coronary ventricular arrhythmias. **Material and methods.** The study included 312 patients with premature ventricular contractions more than 500 per day, ejection fraction over 55%, age over 18 years old. The follow-up period was 12—36 months. There were used 24-hour and long-term ECG monitoring, exercise treadmill test, psychological testing, mental stress testing for therapeutic decision and efficacy control. **Results.** According to the examination data, the influence of autonomic nervous system and therapeutic decision all patients were divided into four groups. Efficacy of drug (I, II, III groups) and surgical (IV group) treatment was the same and more than 70% during whole period of the study. The best results were shown by patients suffering from ventricular arrhythmias for less than 5 years. **Conclusions.** High and comparable efficacy of drug therapy and catheter ablation is observed at a differentiated approach.

Keywords: ventricular arrhythmias, Holter monitoring, exercise test, psychological testing, therapeutic decision.

Сведения об авторах:

Трешкур Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, зав. научно-исследовательской лабораторией электрокардиологии; e-mail: meinetv@mail.ru

Тулинцева Татьяна Эдуардовна — к.м.н., ст. научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории электрокардиологии; e-mail: tulinta@mail.ru

Жабина Екатерина Сергеевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории электрокардиологии

Овечкина Мария Андреевна — зав. учебно-методическим отделом института медицинского образования; e-mail: sheeppy@mail.ru

Алексеева Дарья Юрьевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории электрокардиологии

Жданова Ольга Николаевна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии

Согласно данным литературы, существуют три основных направления при ведении пациентов с желудочковыми нарушениями ритма: «политика невмешательства», или наблюдательная тактика, медикаментозная терапия и радиочастотная абляция (РЧА). При этом в последнее время инвазивное лечение желудочковых аритмий (ЖА) зачастую считается предпочтительным [1—3]. В основном это связано с совершенствованием техники абляций аритмогенных очагов, а также накопленным опытом аритмологов,

позволившим упростить хирургические операции, сделать их доступнее. Кроме того, все большее предпочтение хирургических процедур можно объяснить ограниченным числом существующих эффективных и безопасных антиаритмических препаратов (ААП), укоренившимся мнением об их недолгосрочном эффекте. Хотя РЧА стала доминировать над другими антиаритмическими (АА) методами лечения ЖА, обсуждается и целый ряд недостатков инвазивных воздействий. Это прежде всего труднодоступность некоторых очагов эктопии, возможные осложнения процедуры, отсутствие современного оборудования и необхо-

димый опыт оперирующего специалиста. Сомнения у пациента в целесообразности, а зачастую и отказ от хирургического вмешательства также существенно снижают ценность этого метода лечения [4].

Однако есть моменты, на которые хочется обратить особое внимание врачей. Прежде всего, еще до выбора способа лечения абсолютно необходимо четко сформулировать причину ЖА в каждом конкретном случае, т.е. выявить лежащее в основе патологическое состояние [5]. Этот постулат незыблем, так как в ряде случаев лечение основной или сопутствующей болезни может привести к исчезновению ЖА. Известно, например, что не следует спешить с АА-терапией (ААТ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), если доказана связь аритмии с ишемическими эпизодами — АА-эффект от реваскуляризации миокарда может достигать 65—85% [6, 7]. Одним из главных этапов диагностического поиска является исключение врожденных и приобретенных пороков сердца, кардиомиопатий, особенно сопровождающихся систолической дисфункцией, а также сопутствующей патологией (желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и т.д.). Нарушения ритма у пациентов без заболеваний сердца рассматриваются в рамках того или иного психосоматического расстройства [8]. Доказано участие психоэмоционального фактора в аритмогенезе некоронарогенных ЖА, и приводятся убедительные данные, что патогенетическое лечение анксиолитиками тревожных невротических расстройств (ТНР), ассоциированных с ЖА, не требует применения АА-средств [8—11]. Причем это справедливо для больных как с идиопатическими формами аритмии, так и с серьезной сердечно-сосудистой патологией [12].

Наши знания за последние несколько десятилетий дополнились описанием новых, еще недостаточно изученных, но уже зарекомендовавших себя как прогностически неблагоприятных заболеваний (аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка (АД/КПЖ), синдром Бругада, первичные каналопатии), даже при малейшем подозрении на эти состояния показаны медико-генетическое консультирование и порой принятие экстренных тактических решений [1, 2, 13]. К тому же следует отметить, что на исходе второго десятилетия XXI века возможностями для диагностики заболеваний сердца стало значительно больше.

Однако следует признать, что до сих пор подход к выбору как способа лечения ЖА в целом, так и к выбору конкретного ААП во многом остается эмпирическим. Предпочтение тому или другому виду лечения (медикаментозное или хирургическое) определяют кардиолог и хирург-аритмолог, зачастую основываясь на своем личном опыте и возможности конкретного медицинского учреждения.

Работы, посвященные сравнительной оценке медикаментозной ААТ и хирургического лечения желудочковых эктопических центров, по-прежнему единичны [14, 15]. Некоторые из них показали сопоставимые результаты, следовательно, фармакологическое воздействие остается актуальным способом лечения ЖА. Тем более что контроль «консервативного» воздействия на аритмию обогатился современными возможностями — многосуточные мониторы (ММ) ЭКГ с телеметрическим контролем. Это позволяет ускорить подбор эффективного ААП и сделать процесс менее затратным и безопасным [16]. Более того, мониторирование с телеметрией не требует многочисленных посещений медицинского учреждения, позволяет пациенту сохранять привычный образ жизни и улучшить ее качество.

Нельзя игнорировать исследования, которые свидетельствуют о повышении эффективности медикаментозной терапии ЖА, если она проводится с учетом возможного влияния автономной нервной системы (АНС) на эктопический очаг [17—19].

Мы продолжаем проспективные наблюдения за пациентами с ЖА различного генеза для оценки долгосрочного эффекта лечения, ищем новые подходы к назначению медикаментозной ААТ, которые помогли бы безопасно, успешно и в короткие сроки достичь результата.

Цель настоящей работы — сопоставление результатов различных АА-воздействий, направленных на устранение некоронарогенных ЖА.

Материал и методы

Включение пациентов в данное исследование продолжалось с 2006 по 2016 г. на базе «Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова» (в дальнейшем — Центр) сотрудниками НИЛ электрокардиологии, где за это время наблюдались 312 пациентов. Критерием включения было наличие некоронарогенных одиночных желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) в количестве более 500 в сутки, фракция выброса более 55%, возраст старше 18 лет. Средний возраст больных (150 мужчин и 162 женщины) составил $45,2 \pm 4,3$ года (от 23 до 67 лет). Наблюдение продолжалось 12—36 мес. Для выяснения характера ЖА потребовалось: общеклиническое обследование, включающее лабораторные анализы крови, а также комплексное изучение сердечно-сосудистой системы (ССС): ЭКГ, ЭхоКГ и стресс-ЭхоКГ (Vingmed CFM-800, «Sonotron», Германия); холтеровское мониторирование (ХМ), а в ряде случаев ММ ЭКГ с телеметрией (Кардиотехника-07-3, ЗАО «Инкарт», СПб); проба с физической нагрузкой (ФН) — тредмил-тест (ТТ) проводился с использованием аппаратно-программного комплекса WELCH ALLYN Cardio perfect (США) по протоколу Bruce как для исключения ишемических изменений на ЭКГ, так и для оценки «поведения» ЖА во время ФН; для оценки психоэмоционального состояния выполнялись психологическая диагностика (ПД) с использованием валидизированных психологических опросников; для оценки влияния психогенного фактора на ЖА — ментальные пробы (МП) [20—22].

Для выявления сопутствующих заболеваний при необходимости в Центре дополнительно проводились соответствующие процедуры и консультации специалистов (психотерапевта, эндокринолога, гинеколога и др.).

РЧА выполняли сотрудники отделений рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции №1 и №2 под руководством проф. Д.С. Лебедева в рентген-операционных Центра.

ХМ и ТТ повторяли на фоне ААТ и после РЧА спустя 1 мес и каждые последующие 6 мес в первый год наблюдения, а далее каждые 12 мес. Эффект АА-лечения оценивали исходя из общепринятых критериев: уменьшение общего количества ЖЭК на 75%, парных на 90%, полное устранение пароксизмов ЖТ [23, 24].

Полученные результаты обрабатывали с помощью статистической программы Statistica 10.0 («StatSoft inc.», «Tulsa», США). Использовали корреляционный и регрессионный анализ, парный критерий Вилкоксона для оценки достоверности различий изменений в группе и U-тест Манна—Уитни для оценки достоверности различий между группами. При $p < 0,05$ различия считали достоверными.

Характеристика ЖА у пациентов по группам (по количеству и комплексности)

Группа	Одиочные ЖЭК	%	Парные ЖЭК	%	ЖТ	%
1-я	19 296±2859*	100	728,9±140,7	65	21,3±10,5	22
2-я	9736±8567,2	100	349±170	50	13±4,1	35
3-я	9952±8487,8	100	93±40	45	6±4	29
4-я	11 328±4684	97	1352±316	90	1844±216*	47

Примечание. * — $p < 0,05$.

Среди 312 пациентов с ЖА заболевания ССС были диагностированы у 183 (58,6%): у 112 (36%) — гипертоническая болезнь (ГБ) I—II стадии; у 37 (12%) — пролапс митрального клапана II степени; у 22 (7%) — постмиокардитический кардиосклероз (ПМКС); у 12 (4%) — АД/КПЖ. У остальных 129 (41,4%) пациентов была обнаружена только сопутствующая соматическая патология, среди которой чаще других встречались заболевания желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, шейно-грудного отдела позвоночника. По длительности существования ЖА пациенты разделились: менее года аритмией страдали 47 (15%) пациентов, от 1 года до 5 лет — 162 (52%), более 5 лет — 56 (18%) и более 10 лет — 47 (15%).

При наличии показаний проводили лечение выявленных заболеваний ССС и сопутствующих. В тех случаях, когда лечение основного/сопутствующего заболевания не приводило к значимому уменьшению аритмии, обследование продолжалось в соответствии с алгоритмом ведения пациентов с ЖА для более точного определения ее генеза [17].

Результаты нагрузочных тестов, МП и ПД были ключевыми для разделения пациентов на три группы. У 95% ЖА была симптомной, что подтверждалось при сопоставлении с записями дневника ХМ, являющегося обязательным документом.

В 1-ю группу включили 76 человек (36 мужчин и 40 женщин, средний возраст 48,6±6,0 лет) с патологическим количеством ЖА покоя, которые во время ФН исчезали совсем или уменьшались более чем в 2 раза. Такие нарушения ритма, преимущественно покоя, принято считать вагус-зависимыми, ААП выбора для них являются препараты I класса, обладающие помимо АА еще и холинолитической активностью. Представителями этой группы ААП являются диэпирамид (IA) и диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин — Этацизин (Э) (IC) [17, 25—27].

Во 2-ю группу вошли 75 человек (32 мужчины и 43 женщины, средний возраст 47,57±16,8 года), у которых в покое желудочковая эктопия отсутствовала (20 пациентов) или регистрировались единичные ЖЭК (55 пациентов). Во время ФН «поведение» ЖА этой группы отличали следующие особенности: аритмия появлялась и/или прогрессировала во время ФН по количеству и комплексности, причем количество ЖА во время нагрузки и/или в раннем восстановительном периоде (ВП) увеличивалось в 2 раза и более. Препаратами выбора при нагрузочных ЖА, которые еще называют симпатозависимыми, считаются β-адреноблокаторы (β-АБ) [19].

В 3-ю группу включили 66 человек (29 мужчин и 37 женщин, средний возраст 42,5±7,0 года) с ЖА и коморбидным ТНР, диагностированным по результатам ПД и МП. В рекомендациях по лечению такой по сути психогенной ЖА предлагаются психотерапевтические препараты или мероприятия [1, 2, 10, 11].

Кроме того, в наше исследование вошли пациенты, которые самостоятельно выбрали хирургическое лечение по ряду причин. Это были пациенты, у которых в анамнезе был длительный опыт безуспешного применения двух ААП и более (32 человека), а также те, которые в силу психологических особенностей сразу предпочли РЧА. Как уже упоминалось, мнение пациента учитывали при выборе лечебной тактики. Именно эти пациенты составили 4-ю группу: 95 пациентов (53 мужчины и 42 женщины, средний возраст 41,3±11,4 года). В нее вошел 51 человек с аритмией преимущественно покоя и 44 человека с нагрузочной ЖА.

В целом оказалось, что пациенты, входившие в 1, 2 и 3-ю группы были сопоставимы по возрасту, полу и наличию сопутствующих заболеваний. Пациенты 3-й группы отличались отсутствием заболеваний сердца, наличием ТНР и небольшой длительностью существования ЖА. У пациентов 1-й группы идиопатических ЖА было в 2 раза больше, чем у пациентов 2-й и 4-й групп. Следует отметить, что всех пациентов наблюдали амбулаторно, за исключением представителей 4-й группы, которым процедуру РЧА проводили в условиях Центра. Количественная характеристика одиочных, парных ЖЭК и неустойчивой (устойчивой не было) желудочковой тахикардии (ЖТ) представлена в **таблице**.

Из данных **таблицы** следует, что у пациентов из 1-й группы по сравнению с остальными существенно преобладало количество одиочных ЖЭК, а из 4-й — эпизодов неустойчивой ЖТ. Остальные показатели внутри групп были довольно однородными.

Результаты

По показаниям 76 пациентам 1-й группы с ЖА покоя был назначен Э. Дозы Э подбирались индивидуально — начиная с 25 мг, плавно титровались до 150 мг/сут с переходом при достижении АА-эффекта на минимальные поддерживающие эффективные дозы. Эффект от приема Э у больных составил через 1 мес 83,4%, через 6 мес — 83,1%, через 12—24 и 36 мес — 79,7%. У 8 пациентов спустя 6—12 мес приема поддерживающей дозы (25—50 мг/сут) удалось отменить препарат с сохранением АА-эффекта, подтвержденного данными ХМ через 1 и 3 года. Наиболее успешной терапия Э была у пациентов с анамнезом аритмии менее 5 лет (100%), у пациентов с ГБ (92,2%), а наименее — у пациентов с идиопатической ЖА (70,4%). Отменить Э потребовалось у 10 (13,2%) пациентов. У 5 (6,6%) человек из-за недостаточного АА-эффекта через 1 мес, у 2 (2,6%) наблюдали «ускользание» эффекта через 12 мес приема. У 3 (3,9%) пациентов Э был отменен из-за побочных явлений: АВ-блокады II степени I типа — у 1 (1,3%), транзиторной блокады левой ножки пучка Гиса — у 1 (1,3%) и головной боли — у 1 (1,3%) больного.

У 11 (14,5%) пациентов, у которых во время физической активности сохранялись ЖЭК, к терапии Э утром бы-

ли добавлены β-АБ, что позволило добиться более выраженного АА-эффекта.

На клиническом примере мы демонстрируем ведение пациентки из 1-й группы.

Пациентка А., 53 года, обратилась с жалобами на «перебои в работе сердца» преимущественно в покое. Из анамнеза: синкопальных состояний, ангинозных болей не было, наследственность неотягощена. Впервые «перебои» появились 6 мес назад с момента угасания менструальной функции. Ранее получала: β-АБ (метопролол сукцинат 50 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут) и ААП III класса (соталола гидрохлорид 160 мг/сут) без эффекта. ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 68 уд/мин, небольшое диффузное снижение амплитуды волн Т в стандартных, усиленных от конечностей и грудных отведениях V₁₋₆ до слабо отрицательных. ХМ: одиночные ЖЭК 28 763/сут (с равномерным распределением день/ночь), парные ЖЭК — 10/сут). ЭхоКГ — структурных изменений не обнаружено. ТТ, МП отрицательные, ЖЭК во время проб не зарегистрированы. Диагноз: дисгормональная (климактерическая) кардиомиопатия, ЖА: симптомные, одиночные, парные монотормные ЖЭК, вагусзависимые, очень частые (>10 000/сут).

В вагусную фазу пробы Вальсальвы появилась желудочковая бигеминия (рис. 1), купированная при динамометрии в момент активации симпатического звена АНС. Учитывая вагусный характер ЖА, пациентке под контролем

ММ с телеметрией был назначен Э. Первые 3 сут пациентку наблюдали без терапии (исключение вариативности ЖА), на 4-е сутки пациентка приняла Э в суточной дозе 75 мг (25 мг 3 раза). АА-эффект отмечен с первых часов приема Э (рис. 2), количество ЖЭК уменьшилось в 7 раз от исходного уровня, парные эктопические комплексы исчезли, самочувствие улучшилось. На 6-е сутки ЖА не регистрировались, побочных эффектов не было. Пациентке было рекомендовано продолжить прием Э в указанной дозе. Через 1 мес во время ХМ при отсутствии жалоб зарегистрировано 180 одиночных ЖЭК — АА-эффект составил 84%. Поддерживающую суточную дозу Э уменьшили до 50 мг в сутки (25 мг 2 раза в день). Через 3 и 6 мес АА-эффект составил 100%, жалобы на «перебои в работе сердца» не возобновлялись, Э был отменен. Через 12, 24 и 36 мес во время ХМ нарушения ритма не зарегистрированы.

Во 2-й группе 75 пациентам с нагрузочными ЖА были назначены β-АБ [19]. Эффект от приема β-АБ был достаточно высоким и через 1 мес составил 90,1%, через 6 мес — 87,6%, через 12 мес — 81,1%, через 24 мес — 74,3%, через 36 мес — 73,3% (рис. 3). В результате лечения β-АБ у 30 (40%) пациентов удалось добиться существенного эффекта при приеме 5 мг бетаксолола гидрохлорида в срок от 1 до 36 мес, из них у 5 (6,7%) больных для достижения достаточного АА-эффекта потребовалось увеличение дозы β-АБ (у 4 — до 10 мг и у 1 — до 20 мг). Метопролола сукцинат по-

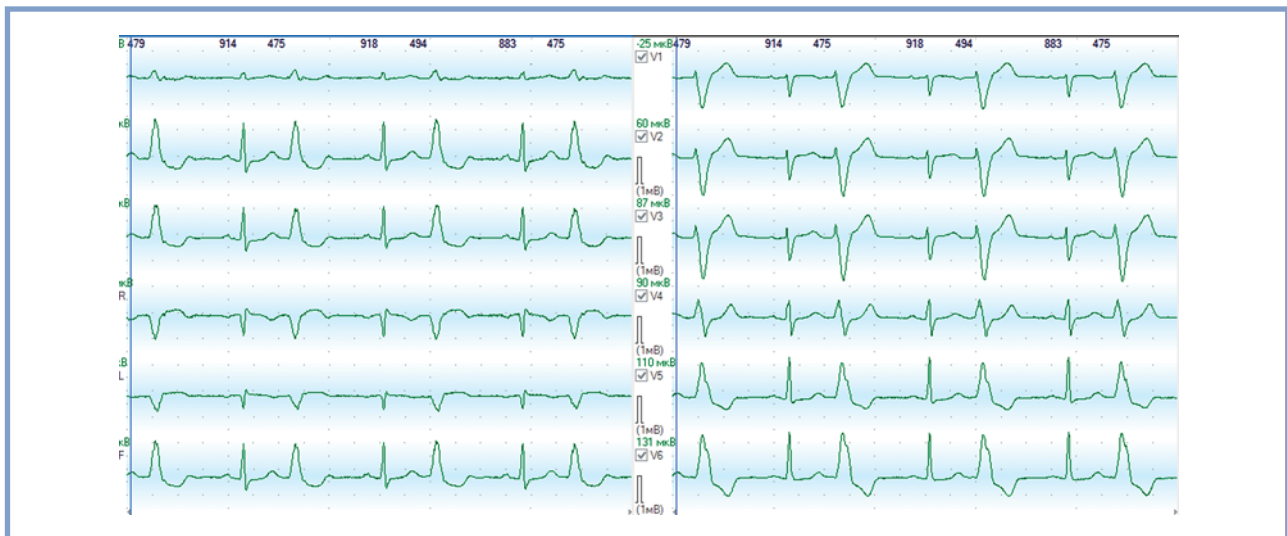


Рис. 1. ЭКГ пациентки А. в момент проведения пробы Вальсальвы (объяснение в тексте).

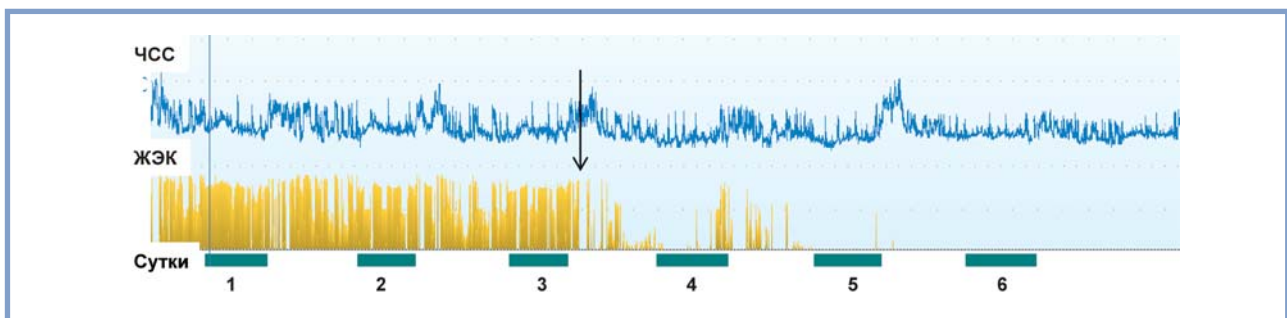


Рис. 2. Распределение одиночных ЖЭК в течение 6 сут по данным ММ у пациентки А.

Стрелкой отмечено начало приема Э.

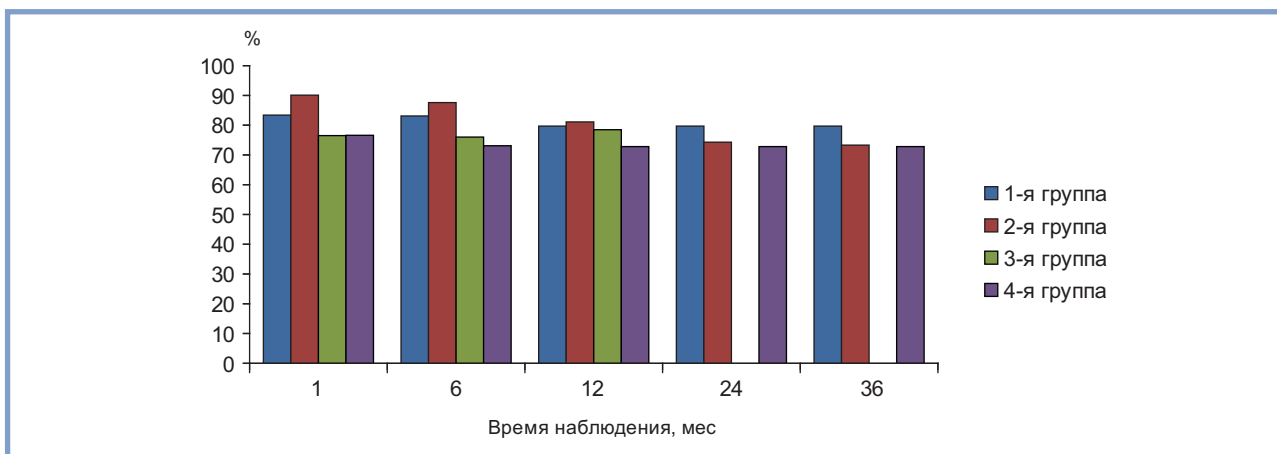


Рис. 3. Данные сравнительной эффективности АА-лечения по группам.

Время наблюдения за пациентами 3-й группы ограничено 12 мес.

лучали 34 (45,3%) пациента. Доза 25 мг 1 раз в сутки была минимально эффективной у 32 (42,7%) больных, 37,5 мг — у 8 человек и у 9 — 50 мг в один утренний прием.

У 11 (14,7%) пациентов потребовалось назначение комбинированной терапии: метопролола сукцинат в сочетании с Э ввиду недостаточного АА-эффекта метопролола. Подбор доз проводили с помощью ММ ЭКГ. Максимально эффективной оказалась комбинация 50 мг метопролола сукцината утром и 50 мг Э во второй половине дня.

Наиболее успешной терапия β-АБ была у пациентов с анамнезом аритмии до 1 года (95,2%) и наименее эффективной — при анамнезе более 10 лет (36,7%). Эффект β-АБ отличался у пациентов с различной патологией. Так, наибольшим (81,2%) он оказался у пациентов с ГБ и сохранялся весь период наблюдения. У 6 больных с АД/КПЖ через 12 мес эффект составил 54,3%, а через 24 мес наблюдали «ускользание» эффекта β-АБ. Отмена β-АБ потребовалась у 15 (20%) пациентов: у 4 (5,3%) в связи с недостаточным АА-эффектом в отношении ЖТ; у 10 (13,3%) вследствие «ускользания» эффекта. У 1 пациента наблюдали проаритмогенное действие β-АБ в виде появления неустойчивых пароксизмов суправентрикулярной тахикардии.

На клиническом примере мы демонстрируем ведение пациентки Б. из 2-й группы.

Пациентка Б., 30 лет, обратилась с жалобами на «перебои в работе сердца», появившуюся одышку при ФН. ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 72 уд/мин, норма. ЭхоКГ без структурной патологии сердца. ХМ: одиночные ЖЭК 10·810/сут, парные — 944/сут и эпизоды неустойчивой ЖТ 39/сут. Все ЖА преимущественно днем. Результаты ТТ: в претрестовом периоде 3 ЖЭК за 3 мин; на 1-й ступени ФН: 8 одиночных монорморфных ЖЭК; на 2-й ступени: 83 одиночных, 26 парных ЖЭК. ТТ был прекращен на 1-й минуте 3-й ступени из-за отчетливого прогрессирования ЖА — зарегистрировано 3 эпизода неустойчивой монорморфной ЖТ (3—4 комплекса). Достигнута субмаксимальная ЧСС, сегмент ST на изолинии. Диагноз: идиопатические желудочковые нарушения ритма: симптомные, гемодинамически незначимые, одиночные, парные ЖЭК, полиморфные неустойчивые ЖТ, смешанные (нагрузочные и покоя), очень частые (>10 000/сут). Пациентке проведена острая парная нагрузочная фармакологическая проба с β-АБ (пропранолол 60 мг), в результате которой количество индуци-

рованных ФН одиночных ЖЭК уменьшилось на 80%, парных и ЖТ на 100% (не регистрировались), что позволило прогнозировать эффективность β-АБ. Во время ММ ЭКГ назначен метопролола сукцинат в начальной дозе 25 мг с дальнейшим увеличением дозы при недостаточном АА-эффекте. При повышении суточной дозы до 50 мг ощущалась общая слабость; измерение уровня артериального давления (АД) показало его снижение до 90/60 мм рт.ст. При уменьшении дозы до 25 мг АД восстанавливалось до нормальных цифр, однако АА-эффект оказывался недостаточным (одиночных ЖЭК — 4705, парных ЖЭК — 250, эпизодов неустойчивой ЖТ — 10/сут). На 3-и сутки к терапии добавлен Э в суточной дозе 50 мг. На следующий день количество одиночных ЖЭК уменьшилось до 2301, однако сохранялась высокая комплексность — парных ЖЭК — 150, пароксизмов ЖТ — 3; до 6-х суток продолжали наблюдение на данной терапии, на 7-е сутки дозу Э увеличили до 100 мг в сутки, что оказалось оптимально эффективным. На этом фоне — одиночных ЖЭК — 243, парных ЖЭК и пароксизмов ЖТ не зарегистрировано. На контрольном ХМ через 1, 3 и 6 мес эффективность подобранных доз (β-АБ и Э) сохранялась. Через 12 мес дозу Э снизили до 50 мг в сутки, во время ХМ нарушения ритма не зарегистрировано. Через 24 мес комбинированная терапия по-прежнему была успешной.

Согласно дизайну исследования в 3-й группе пациентов с идиопатическими ЖА и коморбидными ТНР при выборе психотерапевтического воздействия учитывали пожелания пациентов, в результате образовались следующие подгруппы:

А. 19 человек предпочли получать анксиолитический препарат;

Б. 17 — индивидуальную психокорректирующую терапию;

В. 15 — сочетание психокорректирующей терапии с анксиолитическим препаратом;

Г. 15 — отказались от какого-либо лечения и составили подгруппу контроля.

В качестве анксиолитического препарата был выбран тетраметилтетраазабициклооктандион (Адаптол) — «атипичный» анксиолитик в средней суточной дозе 1500 мг/сут. Адаптол обладает некоторыми преимуществами перед дру-

гими психофармакологическими лекарственными средствами: во-первых, к нему не развивается привыкание, во-вторых, ему не свойственны такие побочные эффекты, как миорелаксация, нарушение координации движений, снижение умственной и двигательной активности. Это позволило применять адаптол длительно и в течение активного рабочего дня [28, 29]. Индивидуальная психокорректирующая терапия состояла из методов когнитивно-поведенческой, песочной и арт-терапии.

Через 3, 6, 12 мес у всех пациентов 3-й группы повторно оценивали данные ПД, МП, пробы с ФН и ХМ. В результате проведенной терапии практически у всех пациентов (95%) первых трех подгрупп (3А, 3Б, 3В) отмечена положительная динамика в виде улучшения самочувствия. В подгруппе контроля (3Г) жалобы сохранялись.

По результатам ПД отмечено статистически значимое снижение уровня тревожности ($p < 0,05$). У всех пациентов 3А, 3Б и 3В подгрупп наблюдали уменьшение количества положительных МП — на 84,8% к концу периода наблюдения ($p < 0,05$). При этом в 3В подгруппе (с комбинированной терапией) эффект от лечения был 100%, т.е. ни у одного пациента не зарегистрирована ЖА во время проведения МП. В 3Г подгруппе показатели остались без динамики. Сравнительная оценка эффективности терапии по результатам ХМ у пациентов 3-й группы показала достоверное уменьшение количества ЖЭК во всех подгруппах лечения (А, Б, В). Так, по данным ХМ количество ЖЭК через 1 мес уменьшилось на 76,5%, через 6 мес — на 76%, через 12 мес — на 78,5% ($p < 0,05$) (см. рис. 3). При этом следует отметить, что если через 3 мес от начала терапии АА-эффект был наиболее выражен в 3В подгруппе (психотерапия в сочетании с адаптолом), то к концу периода наблюдения различий по результатам лечения между подгруппами (А, Б, В) практически не наблюдали. Тенденция к уменьшению количества ЖЭК прослеживалась в течение всего времени наблюдения.

В контрольной (3Г) подгруппе показатели незначительно ухудшились: через 3 мес количество ЖЭК увеличилось на 32,5%, через 6 и 12 мес — в среднем на 25,3% от исходного значения ($p > 0,05$). Количество ЖЭК в этой подгруппе отличалась значительная вариативность.

Лишь у 3 пациентов подгруппы 3А, получавших адаптол, не наблюдали достаточного АА-эффекта. У 2 больных с «нагрузочной» (симпатогазависимой) ЖА к терапии был добавлен β -АБ в дневное время. И 1 пациенту с ЖА в ночное время был назначен Э в дозе 50 мг. У всех 3 пациентов уже через 1 мес был достигнут оптимальный АА-эффект.

На клиническом примере из нашей практики мы демонстрируем ведение пациента В. (3В) с идиопатической ЖА и сопутствующим ТНР.

Пациент В., 27 лет, с многочисленными жалобами, как ему казалось, связанными с аритмией (ощущения «замирания сердца», «перебои в работе сердца», сердцебиения), обратился к врачу. Дебют аритмии был на фоне личных переживаний (последние 1,5 года). При регистрации ЭКГ в покое было зарегистрировано несколько ЖЭК, субъективно значимых. В качестве ААТ участковый врач назначал попеременно: β -АБ, ритмонорм, сотагексал, которые какого-либо эффекта не оказали. Обратился за консультацией в Центр. На впервые выполненном ХМ: зарегистрировано 29 703 одиночных, 5 парных ЖЭК, 12 эпизодов неустойчивой ЖТ (3—4 комплекса). Во время ФН аритмия не зарегистрирована. ЭхоКГ — без патологии. По результатам ПД определялся высокий уровень ситуативной и лич-

ностной тревожности (8 из 9). Пациенту были проведены МП, во время которых отмечено появление парных ЖЭК, неустойчивой ЖТ. МП была положительной — эмоциональным типом нагрузки была индуцирована неустойчивая ЖТ. Диагноз: идиопатическая ЖА/ЖТ, ТНР. Было назначено комбинированное лечение: адаптол в суточной дозе 1500 мг в сочетании с когнитивно-поведенческой психотерапией (11 сеансов, 1 раз в неделю). На фоне лечения через 3 мес пациент отметил улучшение общего самочувствия, исчезновение жалоб, связанных с аритмией. ХМ: число ЖЭК уменьшилось до 31 в сутки; парные ЖЭК, неустойчивая ЖТ уже не регистрировались, что соответствовало критериям эффективности ААТ. Данные ПД в динамике показали снижение до нормы уровня ситуативной и личностной тревожности (с 8 до 4 баллов). МП были отрицательными — ЖА не провоцировалась. При обследовании через 6, 12 мес после лечения количество ЖЭК оставалось на минимальном уровне.

Таким образом, назначенная терапия (анксиолитик/психотерапия или их сочетание) у пациентов 3-й группы с идиопатической ЖА и ТНР оказалась эффективной. Следовательно, ее с полным основанием можно считать патогенетической.

В 4-й группе (95 человек) эффект РЧА в интраоперационном периоде составил 97,5%, в раннем послеоперационном периоде (спустя 1 мес) — 76,6%, через 6 мес — 73,1%, через 12 мес — 72,8% и далее оставался на том же уровне (см. рис. 3).

После хирургического вмешательства возобновление ЖА было зарегистрировано у 22 (23%) больных. Анализ показал, что у 14 пациентов возобновилась аритмия, идентичная по морфологии той, которая была до РЧА, у 8 больных наблюдали появление активности очагов с другой морфологией ЖЭК. Из этих 8 пациентов у 5 была зарегистрирована желудочковая эктопия, которая имела место до абляции в незначительном количестве, а у 3 больных установлено образование новых аритмогенных очагов. При оценке результатов РЧА в зависимости от характера заболевания миокарда оказалось, что наиболее эффективной процедура была у пациентов с ПМКС, а также ГБ, и через 36 мес наблюдения эффективность составила 100 и 78,6% соответственно. Из 6 пациентов с АД/КПЖ стойкий эффект после РЧА (5 лет) наблюдали лишь у 1 больной, у остальных рецидив ЖА возник через 6 мес, из них 3 пациентам с АД/КПЖ были выполнены повторные РЧА, однако через 6—12 мес вновь возникли рецидивы аритмии. Эффект РЧА через 36 мес для одиночных ЖЭК составил 78,5%, для парных — 88,4% и пароксизмов ЖТ — 83,9%, процедура наиболее эффективна оказалась у пациентов с вагусной ЖА — 86,7%, тогда как с нагрузочной ЖА — 60,5%. Наибольшую эффективность РЧА наблюдали в группе пациентов с анамнезом ЖА не более года (84,7%), а наименьшую — у больных с анамнезом аритмии более 5 лет. В ходе манипуляции РЧА у 10 (10,5%) человек развились осложнения: блокада левой ножки пучка Гиса — у 2 (2,1%), гемоперикард — у 1 (1,1%), транзиторная ишемическая атака — у 1 (1,1%), гематома области пункции бедренной вены — у 6 (6,3%) пациентов.

Обсуждение

Лечение ЖА — процесс сложный и достаточно трудоемкий. Исходя из полученных нами данных, при принятии решений о способе воздействия на некоронарогенные

ЖА необходимо учитывать несколько моментов: клиническую значимость аритмии, основной патогенетический механизм, лежащий в ее основе, и предпочтение самого пациента, что повышает его приверженность к выбранной терапии. И хотя обследование пациента для выяснения причины ЖА занимает порой много времени, пройти этот путь абсолютно оправдано и необходимо, так как это приведет к единственно правильному решению в выборе характера АА-воздействия. В план обследования больного с ЖА необходимо включить помимо стандартных методов диагностики проведение ММ ЭКГ, ПД, МП, что расширяет наше понимание клинической ситуации и делает терапию целенаправленной.

Результаты нашего наблюдательного исследования убеждают в целесообразности изначальной оценки преимущественного участия в желудочковом аритмогенезе симпатического или парасимпатического отдела АНС. При нагрузочной или симпатозависимой ЖА наиболее эффективной является терапия β-АБ. Напротив, при ЖА покоя (так называемая вагусзависимая) β-АБ не только неэффективны, но могут даже быть проаритмогенны. И, хотя выбор ААП при избыточных парасимпатических (вагусных) влияниях на аритмогенный очаг весьма ограничен, показаны ААП, обладающие наряду с АА-активностью еще и холинолитическим действием. Поэтому при вагусной ЖА некоронарогенной природы наш выбор пал на этацизин — ААП IC класса, достаточно известный, показанный при аритмии покоя и ночной аритмии (на фоне синусовой брадикардии), исчезающей при ФН. И мы еще раз убедились в правильности выбора. Этацизин, помимо того, что он угнетает быстрые натриевые каналы и тормозит медленный входящий кальциевый ток, обладает дополнительными ваголитическими свойствами. Все это ведет к подавлению эктопических очагов в миокарде предсердий и желудочков, в связи с чем препарат используется для лечения как наджелудочковых, так и желудочковых нарушений ритма.

При отсутствии органического поражения сердца уже при сборе анамнеза необходимо обратить внимание на наличие хронического стресса или острой психотравмирующей ситуации. Несомненно, что психогенный фактор может принимать участие в развитии ЖА. В этой ситуации обязательно проведение ПД и МП для подтверждения ТНР. Согласно полученным нами результатам на фоне психотерапии и приема противотревожных средств стойкий АА-эффект был достигнут без применения ААП и РЧА. По видимому, при лечении больных с ЖА любой этиологии

можно рекомендовать оценивать психоэмоциональный статус и корректировать выявленные нарушения. За время наблюдения за группами пациентов с некоронарогенной ЖА все обсуждаемые в исследовании препараты при дифференцированном подборе терапии проявили себя как относительно безопасные и удовлетворительно переносимые. Летальные исходы и другие тяжелые состояния не зарегистрированы.

В случаях резистентности к ААП, а также при выборе пациентом хирургического лечения может быть рекомендована РЧА аритмогенных очагов.

Таким образом, данные проведенного исследования достоверно показали, что лечение некоронарогенных ЖА может проводиться с помощью как медикаментозной терапии, так и РЧА. При этом оба метода лечения — интервенционный и медикаментозный высокоэффективны и относительно безопасны. Учитывая такие недостатки РЧА, как инвазивность и высокая стоимость процедуры, которых ААТ лишена, представляется логичным в дебюте лечения использовать консервативную тактику.

Несомненно, любое АА-лечение должно сопровождаться жестким, регулярным и длительным контролем, включая применение ММ ЭКГ у пациентов с ЖА, что позволяет надежно оценить эффективность, а, главное, безопасность проводимого лечения. ААТ во многих случаях не является пожизненной и может быть отменена при стойком АА-ответе.

Заключение

Лечение некоронарогенной ЖА включает в себя медикаментозный и хирургические методы. Выбор медикаментозной тактики предполагает выявление основного патогенетического механизма формирования аритмий: дисфункция АНС, ТНР. В первом случае показаны медикаментозные препараты, подавляющие избыточную активацию симпатической (нагрузочные ЖА) или парасимпатической нервной системы (ЖА покоя). При подтверждении психогенного триггера по результатам ПД и ментальных тестов, наличия ТНР требуется назначение анксиолитических препаратов/психотерапии. При дифференцированном подходе к лечению некоронарогенных ЖА наблюдается высокая сопоставимая эффективность медикаментозной терапии и РЧА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Al-Khatib S, Stevenson W, Ackerman M, Bryant W, Callans D, Curtis A, Deal B, Dickfeld T, Field M, Fonarow G, Gillis A, Hlatky M, Granger C, Hammill S, Joglar J, Neal Kay G, Matlock D, Myerburg R, Page R. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2017;137(10):1-551. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000549>
- Ревишвили А.Ш., Неминущий Н.М., Баталов Р.Е. *Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Revishvili ASH, Neminushchiy NM, Batalov RE. *Vserossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii po kontrolyu nad riskom vnezapnoy ostanovki serdtsa i vnezapnoy serdechnoy smerti, profilaktike i okazaniyu pervoy pomoshchi*. М.: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.)].
- Mallidi J, Nadkarni G, Berger R, Calkins H, Nazarian S. Meta-analysis of catheter ablation as an adjunct to medical therapy for treatment of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease. *Heart Rhythm*. 2011; 8(4):503-510. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.12.015>
- Bhaskaran A, Chik W, Thomas S, Kovoor P, Thiagalingam A. A review of the safety aspects of radio frequency ablation. *IJC Heart & Vasculature*. 2015;8(1):147-153. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2015.04.011>
- Кушаковский М.С. *Аритмии сердца*. СПб.: Гиппократ; 1992. [Kushakovskiy MS. *Aritmii serdtsa*. SPb.: Hippocrates; 1992. (In Russ.)].
- Татарнинова А.А., Трешкур Т.В., Рыньгач Е.А. Схема ведения пациента со стабильной ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями. *Трансляционная медицина*. 2017;4(2):17-28. [Tatarinova AA, Treshkur TV, Ryngach EA. Algorithm the management of patients with stable coronary artery disease and ventricular arrhythmias. *Translational medicine*. 2017;4(2):17-28. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-2-17-28>

7. Holmes D, Kim L, Brooks M, Kip K, Schaff H, Detre K, Frye R. The effect of coronary artery bypass grafting on specific causes of long-term mortality in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007;134(1):38-46. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.01.076>
8. Цуринова Е.А. Острый и хронический психоэмоциональный стресс в генезе желудочковых аритмий. *Трансляционная медицина*. 2014;2:18-25. [Tsurinova EA. Acute and chronic psychoemotional stress in genesis of ventricular arrhythmias. *Translational medicine*. 2014;2:18-25. (In Russ.)].
9. Алексеева Д.Ю., Цуринова Е.А., Полторак С.В., Солнцев В.Н., Трешкур Т.В. Психосоматический подход в ведении пациентов с желудочковыми аритмиями. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015; 8(6):107-113. [Alexseeva DYu, Tsurinova EA, Poltorak SV, Solntsev VN, Treshkur TV. The psychosomatic approach to the management of patients with ventricular arrhythmias. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2015;8(6): 107-113. (In Russ.)].
10. Massimo F, Arno W, Hoes S, Agewall C, Albus C, Brotoos A. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *European Heart Journal Europe*. 2014;16(9):1257-1283. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euu194>
11. Pedersen C, Kay G, Kalman J, Borggreffe M, Della-Bella P, Dickfeld T, Dorian P, Huikuri H, Kim Y, Knight B, Marchlinski F, Ross D, Sacher F, Sapp J, Shivkumar K, Soejima K, Tada H, Alexander M, Triedman J, Yamada T, Kirchhof P, Lip G, Kuck K, Mont L, Haines D, Indik J, Dimarco J, Exner D, Jesaka Y, Savelieva I. EHRA/HRS/APHR expert consensus on ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2014;11(10):168-196. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2014.08.001>
12. Treshkur T, Panova E, Chmelevsky M, Tsurinova E, Iliina D. Determination of genesis and localization of ventricular ectopic focus in a patient with coronary artery disease. *Experimental & clinical cardiology*. 2014;20(8):2388-2394.
13. Priori S, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggreffe M, Camm J, Elliott P, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2015;36(41):2793-2867. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.01.001>
14. Чжонг Л., Ли И.-Х., Хуанг К.-М., Асирватхам С.Дж., Чен В.-Х., Фрайден П.А., Ходж Д.О., Слассер Д.П., Сонг Ч.Я., Пакер Д.Л., Ча Й.-М. Сравнительная эффективность радиочастотной катетерной абляции и медикаментозной антиаритмической терапии в лечении желудочковой экстрасистолии: одноцентровое ретроспективное исследование. *Кардиология*. 2014;2:26-36. [Zhong L, Lee Y-H, Huang X-M, Asirvatham SJ, Shen W-K, Friedman PA, Hodge DO, Slusser JP, Song Zh-Y, Packer DL, Cha Y-M. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: A single-center retrospective study. *Kardiologiya*. 2014;2:26-36. (In Russ.)].
15. Трешкур Т.В., Овечкина М.А., Лось М.М. Сравнительная эффективность интервенционного и медикаментозного лечения пациентов с некоронарогенной желудочковой парасистолией. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;4:32-38. [Treshkur TV, Ovechkina MA, Los MM. Comparative effectiveness of intervention and medical treatment of patients with noncoronary ventricular parasystoles. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2017;4:32-38. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/kardio201710432-38>
16. Цуринова Е.А., Попов С.В., Бернгардт Э.Р., Ананьева Н.И., Тихоненко В.М., Трешкур Т.В. Подбор антиаритмической терапии с помощью нового метода многосуточного телемониторирования электрокардиограммы. *Вестник аритмологии*. 2014;75:29-34. [Tsurinova EA, Popov SV, Berngardt EP, Ananyeva NI, Tikhonenko VM, Treshkur TV. Selection of an effective antiarrhythmic therapy using a novel technique of multi-day telemonitoring of electrocardiogram. *Journal of arrhythmology*. 2014;75:29-34. (In Russ.)].
17. Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Жданова О.Н., Тихоненко В.М., Цуринова Е.А., Ильина Д.Ю., Лось М.М. Алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями. *Терапевтический архив*. 2015; 5:106-112. [Shlyakhto EV, Treshkur TV, Tulentseva TE, Zhdanova ON, Tikhonenko VM, Tsurinova EA, Ilyina DYu, Los MM. Algorithm of management of patients with ventricular arrhythmias. *Therapeutic archive*. 2015; 5:106-112. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh2015875106-112>
18. Голицын С.П. Устранение желудочковых аритмий и снижение риска смерти: всегда ли пути в одном направлении? *Сердце*. 2006;1:4-11. [Golitsyn SP. Elimination of ventricular arrhythmias and reducing the risk of death: is the way in one direction? *Heart*. 2006;1:4-11. (In Russ.)].
19. Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Капаназде С.Т. Когда бета-блокаторы являются препаратами выбора в лечении желудочковых аритмий? *Артериальная гипертензия*. 2006;2:12:149-155. [Shlyakhto EV, Treshkur TV, Karanadze ST. When beta-blockers are the drugs of choice in treatment of ventricular arrhythmias? *Hypertension*. 2006;2:12:149-155. (In Russ.)].
20. Барканова О.В. *Методики диагностики эмоциональной сферы*. Психологический практикум. К.: Литера-принт; 2009. [Barkanova OV. *Metodiki diagnostiki emotsional'noy sfery*. Psikhologicheskii praktikum K.: Litera-print; 2009. (In Russ.)].
21. Бизюк А.П., Вассерман Л.И., Иовлев Б.В. *Применение интегративного теста тревожности*. Методические рекомендации. СПб.: Издательство Психоневрологического института им. В.М. Бехтерева; 2005. [Bizyuk AP, Wasserman LI, Iovlev BV. *Primeneniye integrativnogo testa trevozhnosti*. Metodicheskiye rekomendatsii. SPb.: Izdatel'stvo Psikhonevrologicheskogo instituta im. V.M. Bekhtereva; 2005. (In Russ.)].
22. Steptoe A. Stress and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2012;9(3):360-370. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.45>
23. *Кардиология*. Национальное руководство. 2-е изд. Под ред. Шляхто Е.В. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Kardiologiya. Natsional'noye rukovodstvo. 2-e izd. Pod red. Shlyakhto E.V. M.: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)].
24. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Курприянова О.О., Первова Е.В., Рябыкина Г.В., Соболев А.В., Тихоненко В.М., Туров А.Н., Шубик Ю.В. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014;2(106):6-71. [Makarov LM, Komolyatova VN, Kurpriyanova OO, Pervova EV, Ryabykina GV, Sobolev AV, Tikhonenko VM, Turov AN, Shubik YuV. Natsional'nyye rossiyskiye rekomendatsii po primeneniyu metodiki kholterovskogo monitorirovaniya v klinicheskoy praktike. *Russian journal of cardiology*. 2014;2(106):6-71. (In Russ.)].
25. Носкова М.В., Ревшвили А.Ш. Сравнительный анализ эффективности антиаритмических препаратов при различных клинико-электрофизиологических вариантах некоронарогенных желудочковых аритмий. *Вестник аритмологии*. 2004;35:22-25. [Noskova MV, Revshvili ASH. Comparative analysis of the effectiveness of antiarrhythmic drugs in various clinical and electrophysiological variants of non-coronary ventricular arrhythmias. *Vestnik aritmologii*. 2004;35:22-25. (In Russ.)].
26. De Ferrari G, Schwartz P. Autonomic nervous system and arrhythmias. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1990;601(1):247-262. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb73705.x>
27. Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Овечкина М.А., Пармон Е.В. Что такое вагусные желудочковые аритмии и как их лечить? *Кардиология СНГ*. 2006;4:1-8. [Shlyakhto EV, Treshkur TV, Ovechkina MA, Parmon EV. What is vagal ventricular arrhythmias and how to treat them? *Cardiology of the CIS*. 2006;4:1-8. (In Russ.)].
28. Мкртчян В.Р. Терапевтические возможности адаптола в лечении вегетативных нарушений у больных климактерической кардиомиопатией. *Доктор Ру*. 2008;6:1-9. [Mkrтчян VP. Management of vegetative disorders in women: Adaptol therapeutic potentials. *Doktor ru*. 2008;6:1-9. (In Russ.)].
29. Трешкур Т.В., Цуринова Е.А., Тулинцева Т.Э., Пармон Е.В., Ильина Д.Ю. Поиск оптимального лечения желудочковой аритмии нешемиической природы у пациентов с тревожными расстройствами. *Терапевтический архив*. 2012;12:35-39. [Treshkur TV, Tsurinova EA, Tulintseva TE, Parmon EV, Ilyina DYu. In search of optimal treatment for non-ischemic ventricular arrhythmia in patients with anxiety disorders. *Terapevicheskii arkhiv*. 2012;12:35-39. (In Russ.)].

Поступила 29.10.2018

Связь rs699947 полиморфизма в гене *VEGF-A* с развитием сердечно-сосудистых осложнений в течение 1 года у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*. Результаты проспективного исследования

Ф.А. МАГАМЕДКЕРИМОВА, Е.Н. ИВАНЦОВ, Н.Р. ХАСАНОВ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

В проспективное исследование были включены 135 пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента *ST* (ИМпST), госпитализированных в отделение неотложной кардиологии Центра экстренной медицины Казани. Пациентов наблюдали в течение 1 года (средняя продолжительность наблюдения 340±7 дней). Фиксировали ишемические и геморрагические события за период наблюдения. Цель исследования — оценить вклад rs699947 полиморфизма в гене *VEGF-A* в развитие различных осложнений в течение 1 года у пациентов после перенесенного ИМпST. В течение исследования были потеряны контакты с 17 пациентами, в итоговый анализ вошли данные 118 пациентов. Генотип AA в гене *VEGF-A* ассоциирован со значительным повышением у пациентов риска развития сердечно-сосудистых событий в течение первого года после перенесенного ИМпST. Носительство генотипа AA в гене *VEGF-A* следует рассматривать в качестве важного генетического фактора риска развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта ($p=0,019$; относительный шанс — ОШ — 5,35 [1,40—20,51]) и смерти от всех причин ($p=0,01$; ОШ 6,77 [1,65—27,79]) у пациентов в первый год после перенесенного ИМпST.

Ключевые слова: rs699947, ген *VEGF-A*, инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*, сердечно-сосудистые события.

The association between rs699947 polymorphism of VEGF-A gene with the development of cardiovascular complications within 1 year after myocardial infarction with ST elevation. The results of a prospective study

F.A. MAGAMEDKERIMOVA, E.N. IVANTSOV, N.R. KHASANOV

Department of introduction into internal medicine of Kazan State Medical University, Kazan, Russia

This prospective study included 135 patients with STEMI hospitalized in the Emergency Cardiac Care Department at the Centre of Emergency Medicine, in Kazan. Patients were observed over the course of one year (average duration of follow-up: 340±7 days). Ischemic and haemorrhagic events occurring during the observation period were recorded. The aim of the study was to assess the contribution of rs699947 polymorphism in the VEGF-A gene to the development of various complications within 1 year in patients after ST-segment elevation myocardial infarction. During the study, 17 patients were lost to follow-up, with the final analysis comprising data from 118 patients. The AA genotype in the VEGF-A gene is associated with a significant increase in the risk of cardiovascular events in patients in the first year after STEMI. The presence of the AA genotype in the VEGF-A gene should be considered an important genetic risk factor for cardiovascular death, myocardial infarction, stroke ($p=0.019$; OR 5.35 [1.40—20.51]) and all-cause death ($p=0.01$; OR 6.77 [1.65—27.79]) in patients in the first year after STEMI.

Keywords: rs699947, VEGF-A gene, ST-segment elevation myocardial infarction, cardiovascular events.

Сведения об авторах:

Магамедкеримова ФеридА Арифовна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: ferida_ogadro.92@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Иванцов Евгений Николаевич — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: zhenia.iva91@gmail.com

Хасанов Нияз Рустемович — д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail ybzip@mail.ru; тел.: +7(987)290-6021

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к числу наиболее распространенных заболеваний системы кровообращения, обуславливающих высокую сердечно-сосуди-

стую смертность [1]. Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что частота сердечно-сосудистых осложнений в течение ближайшего года после инфаркта миокарда (ИМ) составляет около 15—20% [2—6]. При этом большее число событий наблюдается у пациентов с семейной, генетической отягощенностью по ИБС [7]. Проведен-

ные в последние годы исследования полногеномного анализа ассоциаций (GWAS — Genome-Wide Association Studies) и их метаанализы позволили выявить большое число однонуклеотидных замен в различных генах, ассоциированных с ИБС [8]. В предыдущих работах была показана ассоциация rs699947 полиморфизма в гене фактора роста эндотелия сосудов *VEGF-A* с отягощенным по ИБС семейным анамнезом, кроме того, носители генотипа CC реже страдают выраженным атеросклеротическим поражением (стеноз >50%) ствола левой коронарной артерии [9].

Цель настоящей работы — в проспективном исследовании оценить вклад rs699947 полиморфизма в гене *VEGF-A* в развитие различных осложнений в течение 1 года у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ).

Материал и методы

В проспективное обсервационное когортное исследование были включены 135 пациентов, поступивших в отделение неотложной кардиологии Центра экстренной медицины Казани с ИМпСТ на ЭКГ. Диагноз установлен на основании 3-го Универсального определения ИМ [10]. В течение исследования были потеряны контакты с 17 пациентами. Таким образом, в итоговый анализ вошли данные 118 пациентов. Исследуемую когорту составили 73 мужчины (средний возраст $61 \pm 10,6$ года) и 45 женщин (средний возраст $70,8 \pm 9,7$ года). В первые сутки госпитализации, до включения в исследование, пациенты подписывали информированное согласие. Клинические данные и результаты инструментальных методов исследования всех включенных пациентов заносили в индивидуальные регистрационные карты пациента. У всех пациентов осуществляли забор крови для последующего генетического анализа. Продолжительность наблюдения за пациентами составила 12 мес с момента включения в исследование (средняя продолжительность наблюдения 340 ± 7 дней). На 25 ± 5 , 90 ± 15 , 180 ± 15 , 365 ± 15 -й дни от дня включения проводили телефонный контакт с больными или их родственниками, фиксировали развитие неблагоприятных событий. Первичной конечной точкой в исследовании была комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт (MACE). Вторичными конечными точками исследования были смерть от всех причин, нефатальное сердечно-сосудистое событие (комбинированная вторичная конечная точка, включающая нефатальный ИМ и нестабильную стенокардию), кровотечения по шкале BARC ≥ 2 . Группа контроля для анализа частоты встречаемости полиморфных маркеров в гене *VEGF-A* состояла из 265 здоровых добровольцев, из них — 130 мужчин и 135 женщин (средний возраст в контрольной группе $19,9 \pm 5,6$ года). Определение полиморфизмов генетических вариантов проводили в три этапа: из цельной крови выделяли лимфоциты, далее выделяли ДНК, после чего определяли полиморфизмы генов с использованием полимеразной цепной реакции. Для выделения лимфоцитов из цельной крови использовали метод, основанный на разделении клеточных элементов крови при центрифугировании в градиенте плотности фиколла-урографина. Для выделения ДНК из лимфоцитов использовали комплект реагентов «ДНК-сорб-В». Всем обследованным определение полиморфизма rs699947 гена *VEGF-A*, кодирующего протеин, индуцирующий пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток сосудов, проводили на основании методов

амплификации и флуоресцентной детекции. Был проведен сравнительный анализ встречаемости различных генетических вариантов в исследуемой когорте и группе сравнения. Частота встречаемости генетических вариантов гена *VEGF-A* среди пациентов, перенесших ИМпСТ, не отличалась от таковой в группе контроля и соответствовала теоретически ожидаемому распределению Харди—Вайнберга. Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программы Microsoft Excel, пакета прикладных программ Statistica. Для сравнения распределения частот аллелей и генотипов в обследованных группах использовали точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Проводили расчет отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) [11]. Сердечно-сосудистые события, развившиеся среди носителей различных генотипов гена в течение 1 года наблюдения, анализировали с помощью метода Каплана—Мейера [12]. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов, включенных в исследование, наблюдали широкое распространение модифицируемых и немодифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, таких как артериальная гипертония, гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет, курение, возраст, перенесенный ранее ИМ или аортокоронарное шунтирование (АКШ), влияющих на развитие сердечно-сосудистых осложнений [13]. Основные клинические характеристики исследуемой группы пациентов представлены в табл. 1.

Распространение указанных факторов риска у пациентов с различными аллелями и генотипами гена *VEGF-A* не различалось.

В ходе исследования получены данные о частоте развития сердечно-сосудистых и геморрагических осложнений в течение 1 года после перенесенного ИМпСТ. Данные по конечным точкам исследования представлены в табл. 2. Обращает на себя внимание невысокая частота сердечно-сосудистых событий и незначительная частота кровотечений.

Анализ частоты конечных точек в исследуемой когорте среди пациентов с различными генотипами в гене *VEGF-A* продемонстрировал большую частоту первичной конечной точки среди носителей генотипа AA (22,7%) в сравнении с носителями генотипа AC и CC (1,6 и 6,1% соответственно), однако достоверными различия были только между носителями генотипов AA и AC ($p = 0,004$; ОШ 18,24, 95% доверительный интервал (ДИ) — 1,99—66,75). Различий

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с перенесенным ИМпСТ

Показатель	Число больных, абс. (%)
Средний возраст, годы:	
мужчины	$61 \pm 10,6$
женщины	$70,8 \pm 9,7$
Женский пол	45 (38)
Артериальная гипертония	82 (72)
Ожирение	38 (32)
Дислипидемия	94 (80)
Курение в анамнезе	58 (53)
ИМ в анамнезе	19 (16)
АКШ в анамнезе	2 (1,7)

Таблица 2. Сердечно-сосудистые события и кровотечения в течение 1 года после перенесенного ИМпСТ

Событие	Число случаев, абс. (%)
Первичная комбинированная конечная точка (МАСЕ)	8 (6,8)
Вторичные конечные точки:	
смерть от всех причин	9 (7,6)
нефатальное ССЗ	7 (5,9)
кровотечения BARC ≥ 2	3 (2,5)

Примечание. ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

между носителями генотипов АС и СС выявлено не было (табл. 3). Наступление смерти от всех причин также наблюдали достоверно чаще среди носителей генотипа АА по сравнению с носителями генотипа АС (22,7 и 3,3% соответственно, $p=0,011$; ОШ 8,97, 95% ДИ 1,60—50,38). Различий с носителями генотипа СС и между носителями генотипов АС и СС не наблюдали.

Учитывая большую частоту событий среди гомозигот по аллелю А и малое количество конечных точек среди носителей аллеля С, носители генотипов АС и СС были объединены в одну группу (табл. 4). Дальнейший анализ показал, что наличие у пациента с ИМпСТ генотипа АА достоверно повышает риск развития первичной конечной точки (ОШ 5,35; 95% ДИ 1,40—20,51) и наступления смерти от всех причин (ОШ 6,77; 95% ДИ 1,65—27,79) по сравнению с наличием в генотипе пациента аллеля С гена VEGF-A.

Далее был проведен анализ наступления первичной конечной точки и смерти от всех причин, развившихся среди носителей различных генотипов в течение 1 года наблюдения, методом Каплана—Мейера. Анализ показал, что МАСЕ среди носителей генотипа АА развивается не только чаще, чем у носителей генотипов АС (Log-rank=0,0009) и СС (Log-rank=0,0622), но и раньше, уже с первых дней наблюдения, и основная часть событий происходит к 6 мес (рис. 1). Смерть от всех причин также наступает чаще среди носителей генотипа АА, и большинство событий происходит в период от 3 до 8 мес после перенесенного ИМпСТ (рис. 2).

Полученные результаты позволяют ассоциировать генотип АА в гене VEGF-A со значительным повышением у пациентов риска развития сердечно-сосудистых собы-

тий в течение первого года после перенесенного ИМпСТ. В значительной мере обнаруженный эффект носительства генотипа АА может быть обусловлен функцией соответствующего данному гену белка. Ген VEGF-A кодирует фактор роста эндотелия сосудов (VEGFA), регулирующий пролиферацию эндотелиальных клеток, а также повышающий миграцию макрофагов и гладкомышечных клеток интимы сосудов и действующий как активатор ангиогенеза [14]. В ходе исследований было установлено, что нарушение регуляции гена VEGF-A может приводить к развитию таких патологических состояний, как рост опухолей и развитие метастазов, ревматоидный артрит и диабетическая ретинопатия [15]. В настоящее время обсуждается роль гена VEGFA в патогенезе ИБС. Известно, что атеросклероз коронарных артерий ведет к развитию локальной гипоксии, которая в свою очередь приводит к увеличению синтеза VEGFA и усилению ангиогенеза. Было установлено, что полиморфизм rs699947 гена VEGF-A влияет на концентрацию фактора роста эндотелия сосудов в плазме крови [16]. В исследовании W. Howelle и соавт. была обнаружена связь между полиморфизмом rs699947 и тяжестью ИБС среди пациентов со стабильной ИБС без предшествующего ИМ [17]. В исследованиях на крысах изучали роль VEGFA в процессах ангиогенеза после развития ИМ. Было установлено, что экспрессия гена VEGF-A увеличивается в первые дни после перенесенного ИМ [18]. Использование различных экспериментальных моделей, различающихся по концентрации белка VEGFA в крови крыс, продемонстрировало возможность улучшения сердечной функции путем развития коллатералей в сосудах сердца, замедляя процессы апоптоза клеток и снижая ремоделирование желудочка [19]. В 2017 г. были опубликованы результаты исследования Yafeng Wang, в котором выявлено, что у пациентов со стабильной ИБС и генотипом АА rs699947 гена VEGF-A реваскуляризация пораженного отдела миокарда требовалась чаще, чем у пациентов с генотипами АС и СС [14]. По ранее полученным нами данным, генотип АА у некурящих пациентов с острым коронарным синдромом ассоциирован со средним и выраженным стенозом ствола левой коронарной артерии [9]. Очевидно, носительство генотипа АА в гене VEGF-A следует рассматривать в качестве важного генетического фактора риска развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта и смерти от всех причин у пациентов в первый год после перенесенного ИМпСТ.

Таблица 3. Частота конечных точек в исследуемой когорте среди носителей различных генотипов в гене VEGF-A

Конечные точки	Носители генотипа в гене VEGF-A								
	AA (n=22)	AC (n=63)	p	AA (n=22)	CC (n=33)	p	AC (n=63)	CC (n=33)	p
МАСЕ, абс. (%)	5 (22,7%)	1 (1,6%)	0,004	5 (22,7%)	2 (6,1%)	0,103	1 (1,6%)	2 (6,1%)	0,271
Смерть от всех причин, абс. (%)	5 (22,7%)	2 (3,2%)	0,011	5 (22,7%)	2 (6,1%)	0,103	2 (3,2%)	2 (6,1%)	0,606
Нефатальное сердечно-сосудистое событие, абс. (%)	2 (9,1%)	4 (6,3%)	0,646	2 (9,1%)	1 (3,0%)	0,557	4 (6,3%)	1 (3,0%)	0,657
Кровотечения BARC ≥ 2 , абс. (%)	2 (9,1%)	1 (1,6%)	0,163	2 (9,1%)	0	—	1 (1,6%)	0	—

Таблица 4. Частота МАСЕ и наступления смерти от всех причин среди носителей генотипа АА и аллеля С

Конечные точки	Носители генотипа в гене VEGF-A			
	AA (n=22)	AC+CC (n=96)	p	ОШ [95% ДИ]
МАСЕ, абс. (%)	5 (22,7%)	5 (5,2%)	0,019	5,35 [1,40—20,51]
Смерть от всех причин, абс. (%)	5 (22,7%)	4 (4,2%)	0,01	6,77 [1,65—27,79]

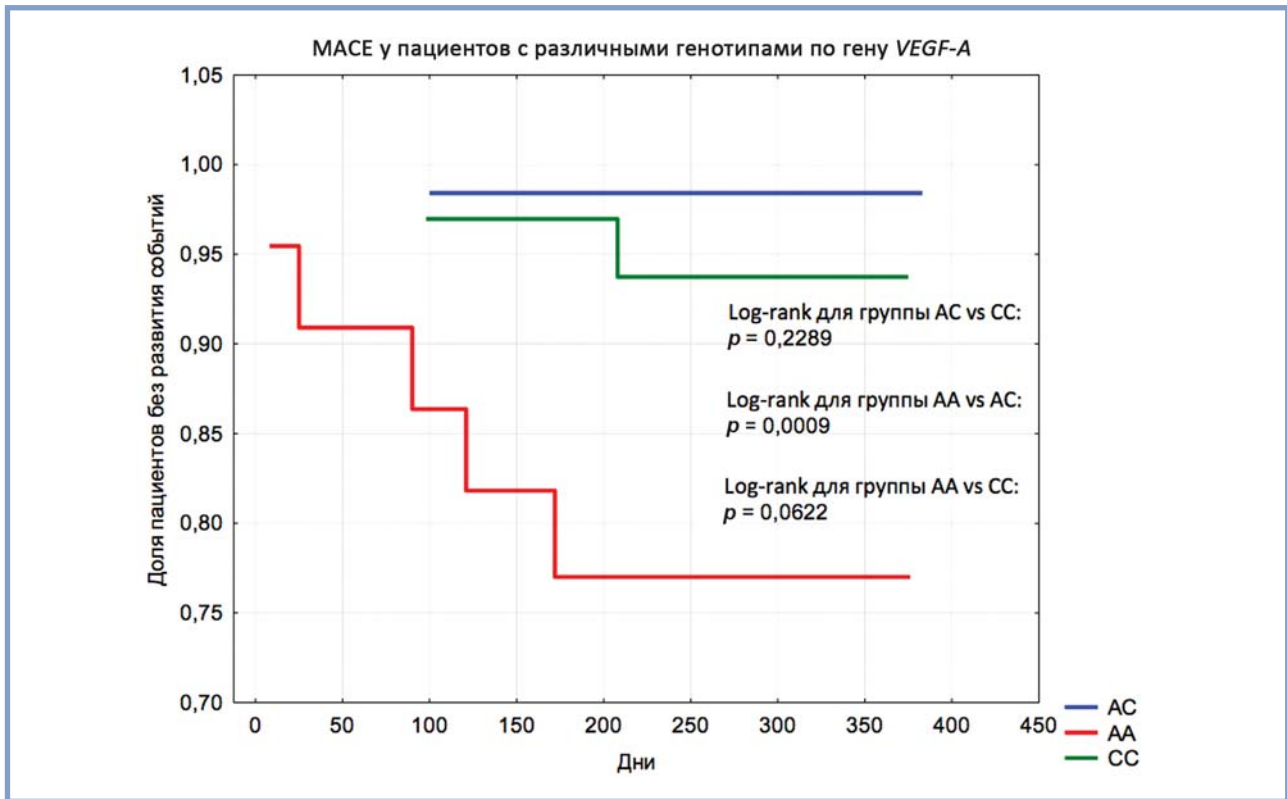


Рис. 1. Анализ Каплана—Мейера первичной конечной точки.

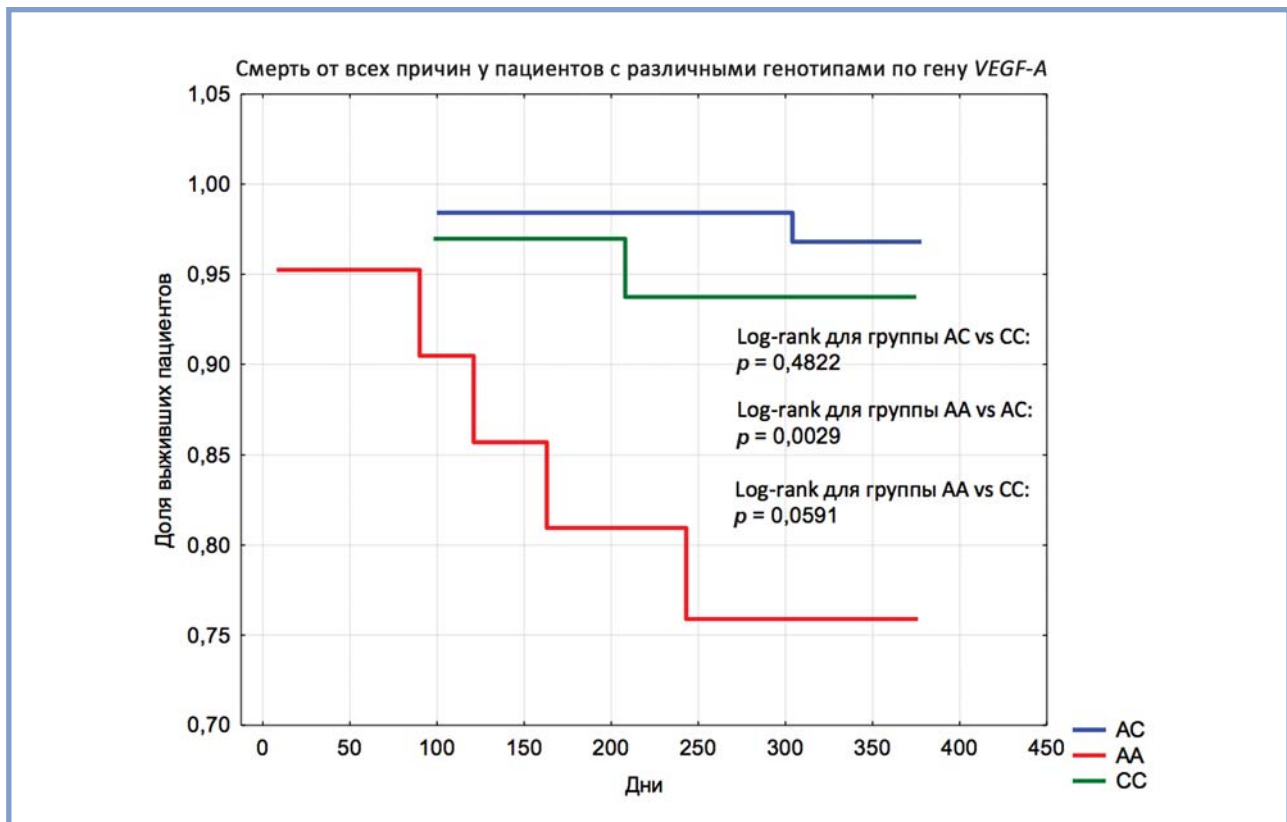


Рис. 2. Анализ Каплана—Мейера наступления смерти от всех причин.

Выводы

1. Носительство генотипа AA гена *VEGF-A* у пациентов, перенесших ИМпСТ, характеризуется высокой частотой развития в течение первого года больших сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт (22,7%), и значительно повышает риск их развития в сравнении с носительством аллеля С (ОШ 5,35; 95% ДИ 1,40—20,51).

2. Наличие у пациентов генотипа AA гена *VEGF-A* ассоциировано с большей частотой и более чем 6-кратным повышением риска наступления смерти от всех причин в течение 1 года после перенесенного ИМпСТ по сравнению с наличием в генотипе пациента аллеля С (ОШ 6,77; 95% ДИ 1,65—27,79).

Заключение

Генотип AA гена *VEGF-A* ассоциирован с более частым развитием больших сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт, а также наступлением смерти от всех причин в течение первого года у пациентов, перенесших ИМпСТ.

Ограничения исследования

Следует отметить, что в данное исследование были включены небольшое число пациентов, кроме того, количество всех конечных точек было также небольшим. Например, в регистре GRACE частота сердечно-сосудистых событий за год составляла около 15%. Незначительное число кровотечений среди пациентов, включенных в исследование, не позволило провести эффективную оценку геморрагических событий у носителей различных генотипов в гене *VEGF-A*.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н.Х.

Сбор и обработка материала: Ф.М. Е.И.

Статистическая обработка: Ф.М., Е.И.

Написание текста: Ф.М., Н.Х., Е.И.

Редактирование: Н.Х.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бойцов С.А., Болотова Е.В., Самородская И.В., Иноземцев Е.С. Взаимосвязь региональных уровней смертности от ишемической болезни сердца с социально-экономическими факторами в Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2016;24(2):68-73. [Boitsov SA, Bolotova EV, Samorodskaja IV, Inozemtsev ES. The relationship between regional levels of mortality of ischemic heart disease and social economic factors in the Russian Federation. *The problems of social hygiene, public health and history of medicine*. 2016; 24(2):68-73. (In Russ.)].
2. Keith A, Fox A, Gordon Fitz Gerald, Etienne Puymirat, Wei Huang, Kathryn Carruthers, Tabassome Simon, Pierre Coste, Jacques Monsegu, Philippe Gabriel Steg, Nicolas Danchin, Fred Anderson. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4:e004425. \ <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004425>
3. Mony Shuvy, Gil Beer, Eyal Klein, Tal Cohen, Nir Shlomo, Saar Minha, David Pereg. Accuracy of the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Risk Score in Contemporary Treatment of Patients With Acute Coronary Syndrome. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34:1613-1617. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.09.015>
4. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr, Spertus JA, Williams SV. 2012. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(24): 2564-2603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182776f83>
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость взрослого населения России в 2017 г. [статистические материалы]. Ссылка активна на 11.12.18. [Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdravookhraneniya FGBU «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya» Minzdrava Rossii. Zaboljevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2017 g. [statisticheskie materialy]. Accessed 11.12.18. (In Russ.)]. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2017-god>
6. Wilson PW, D'Agostino R Sr, Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, Alberts MJ, Dallongeville J, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, Ohman EM, Rother J, Reid C, Mas JL, Steg PG. REACH Registry. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *The American Journal of Medicine*. 2012;125(7):695-703. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.014>
7. Mulders TA, Meyer Z, van der Donk C, Kroon AA, Ferreira I, Stehouwer CD, Pinto-Sietsma SJ. Patients with premature cardiovascular disease and a positive family history for cardiovascular disease are prone to recurrent events. *International journal of cardiology*. 2011;153:64-67. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.08.040>
8. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, Saleheen D, Kyriakou T, Nelson CP, Hopewell JC, Webb TR, Zeng L, Dehghan A, Alver M, Armasu SM, Auro K, Bjorndal A, Chasman DI, Chen S, Ford I, Franceschini N, Gieger C, Grace C, Gustafsson S, Huang J, Hwang SJ, Kim YK, Kleber ME, Lau KW, Lu X, Lu Y, Lyttikainen LP, Mikhailov E, Morrison AC, Pervjakova N, Qu L, Rose LM, Salfati E, Saxena R, Scholz M, Smith AV, Tikkanen E, Uitterlinden A, Yang X, Zhang W, Zhao W, de Andrade M, de Vries PS, van Zuydam NR, Anand SS, Bertram L, Beutner F, Dedoussis G, Frossard P, Gauguier D, Goodall AH, Gottesman O, Haber M, Han BG, Huang J, Jalilzadeh S, Kessler T, Konig IR, Lannfelt L, Lieb W, Lind L, Lindgren CM, Lokki ML, Magnusson PK, Mallick NH, Mehra N, Meitinger T, Memon FU, Morris AP, Nieminen MS, Pedersen NL, Peters A, Rallidis LS, Rasheed A, Samuel M, Shah SH, Sinisalo J, Stirrups KE, Trompet S, Wang L, Zaman KS, Ardissono D, Boerwinkle E, Borecki IB, Bottinger EP, Buring JE, Chambers JC, Collins R, Cupples LA, Danesh J, Demuth I, Elosua R, Epstein SE, Esko T, Feitosa MF, Franco OH, Franzosi MG, Granger CB, Gu D, Gudnason V, Hall AS, Hamsten A, Harris TB, Hazen SL, Hengstenberg C, Hofman A, Ingelsson E, Iribarren C, Jukema JW, Karhunen PJ, Kim BJ, Kooner JS, Kullo IJ, Lehtimäki T, Loos RJJ, Melander O, Metspalu A, Marz W, Palmer CN, Perola M, Quertermous T, Rader DJ, Ridker PM, Ripatti S, Roberts R, Salomaa V, Sanghera DK, Schwartz SM, Seedorf U, Stewart AF, Stott DJ, Thiery J, Zalloua PA, O'Donnell CJ, Reilly MP, Assimes TL, Thompson JR, Erdmann J, Clarke R, Watkins H, Kathiresan S, McPherson R, Deloukas P, Schunkert H, Samani NJ, Farrall M. A comprehensive 1.000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nature Genetics*. 2015;47(10):1121-1130. <https://doi.org/10.1038/ng.3396>
9. Иванов Е.Н., Магамедкеримова Ф.А., Макаров М.А., Фадеев Г.А., Хасанов Н.Р. Генетические маркеры наследственной отягощенности по ишемической болезни сердца и стеноза ствола левой коронарной

- артерии у пациентов с острым коронарным синдромом. *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(5):43-47. [Ivantsov EN, Magamedkerimova FA, Makarov MA, Fadeev GA, Khasanov NR. Family history of coronary heart disease and left main coronary artery stenosis genetic markers in patients with acute coronary syndrome. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny*. 2018;11(5):43-47. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.20969/vskm.2018.11\(5\).43-47](https://doi.org/10.20969/vskm.2018.11(5).43-47)
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B., Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2551-2567. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs184>
 11. Janez Stare, Delphine Maucourt-Boulch. Odds Ratio, Hazard Ratio and Relative Risk. *Metodoloski zvezki*. 2016;13(1):59-67.
 12. Jason T, Rich J, Neely G, Paniello RC, Courtney C, Voelker J, Nussenbaum B, Wang EW. A practical guide to understanding Kaplan—Meier curves. *Otolaryngology-head and neck surgery*. 2010;143(3):331-336. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.05.007>
 13. Гофман Е.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., Малышева А.М., Полянская Ю.Н., Толпыгина С.Н., Мазаев В.П. Первые результаты исследования: прогноз ИБС. *Клиницист*. 2012;6(1):56-62. [Gofman EA, Martsevich SYu, Deev AD, Malysheva AM, Polyanskaya YuN, Tolpygina SN, Mazaev VP. First results of CHD prognosis study. *Klinicist*. 2012;6(1):56-62. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2012-1-56-62>
 14. Yafeng Wang, Qiuyu Huang, Jianchao Liu, Yanan Wang, Gongfeng Zheng, Ling Lin, Hui Yu, Weifeng Tang, Ziyang Huang. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms are associated with increased risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(18):30539-30551. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15546>
 15. Watson CJ, Webb NJ, Bottomley MJ, Brenchley PE. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine*. 2000;12(8):1232-1235. <https://doi.org/10.1006/cyto.2000.0692>
 16. Steffensen KD, Waldstrom M, Brandslund I, Jakobsen A. The relationship of VEGF polymorphisms with serum VEGF levels and progression-free survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2010;117(1):109-116. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.11.011>
 17. Howell WM, Ali S, Rose-Zerilli MJ, Ye S. VEGF polymorphisms and severity of atherosclerosis. *Journal of Medical Genetics*. 2005;42(6):485-490. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.025734>
 18. Zhao T, Zhao W, Chen Y, Ahokas RA, Sun Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A: role on cardiac angiogenesis following myocardial infarction. *Microvascular Research*. 2010;80(2):188-194. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2010.03.014>
 19. Wang C, Zhang B, Lin Y, Dong Y. Effects of Adenovirus-mediated VEGF165 Gene Therapy on Myocardial Infarction. *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 2018;48(2):208-215.

Поступила 12.12.2018

Госпитальные и годовые результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий

С.К. КУРБАНОВ, Э.Е. ВЛАСОВА, Д.В. САЛИЧКИН, Г.Б. МАЙОРОВ, Д.М. ГАЛЯУТДИНОВ,
В.П. ВАСИЛЬЕВ, А.А. ШИРЯЕВ, Р.С. АКЧУРИН

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования. Оценить госпитальные и годовые результаты хирургической реваскуляризации с использованием микрохирургической техники у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с диффузным поражением коронарного русла. **Материал и методы.** В исследование вошли пациенты с многосудистой коронарной болезнью, которым выполнено изолированное коронарное шунтирование (КШ) в 2014 г. Все дистальные анастомозы формировали с использованием операционного микроскопа. Перед операцией проводили анализ ангиографической картины. У 89 пациентов (1-я группа) поражение коронарного русла характеризовалось как диффузное. У остальных 258 пациентов (2-я группа) поражения коронарного русла квалифицировались как локальные. При диффузном поражении применяли дополнительные хирургические методики (эндартерэктомия, пролонгированная шунтопластика и анастомоз к мелким, диаметром менее 1,5 мм, сосудам). При проксимальном поражении коронарное шунтирование было стандартным. Сравнивали дооперационный клинико-функциональный статус, госпитальные и годовые результаты хирургической реваскуляризации пациентов обеих групп. В качестве конечных точек при оценке годовых результатов оценивали случаи рецидива стенокардии, инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации (чрескожное коронарное вмешательство), смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. В статистическом анализе использовали комбинированную конечную точку — сумму всех перечисленных неблагоприятных событий. **Результаты.** Предоперационные клинико-функциональные характеристики больных обеих групп значимо не отличались. При анализе госпитальных результатов выявлено различие между группами лишь по частоте периоперационной инотропной поддержки (20 и 12% в 1-й и 2-й группе соответственно, $p < 0,05$). Достоверных различий в годовых результатах не обнаружено: частота комбинированной конечной точки в 1-й и 2-й группе составила 13 и 9% соответственно, $p = 0,57$. **Вывод.** Больные с ИБС с диффузным характером коронарного поражения, оперированные с использованием микрохирургической техники с применением дополнительных хирургических методик, имеют такие же госпитальные и годовые результаты лечения, как и больные с проксимальным типом поражения, оперированные по стандартной методике.

Ключевые слова: диффузное поражение, коронарное шунтирование.

In-hospital and one-year outcomes after coronary artery bypass grafting in patients with diffuse coronary artery disease

S.K. KURBANOV, E.E. VLASOVA, D.V. SALICHKIN, G.B. MAYOROV, D.M. GALYAUTDINOV, V.P. VASILIEV,
A.A. SHIRYAEV, R.S. AKCHURIN

National Medical Cardiology Research Center of the Ministry of Health, Moscow, Russia

Objective. To evaluate the early and one-year outcomes after coronary artery bypass grafting (CABG) with microsurgical technique in patients with diffuse coronary artery disease. **Material and methods.** Patients who underwent isolated CABG surgery for multivessel coronary disease in 2014 year were enrolled in the study. Each distal anastomosis was performed with use of the surgical microscope. The angiographic data was analyzed in preoperative period. 89 patients with diffuse coronary artery disease formed the first group. The second group included 258 patients with proximal lesions. Adjunct techniques (endarterectomy, onlay-patch technique, anastomosis to small arteries (<1.5 mm in diameter) were widely used in diffuse cases and standard approach was used in other cases. We compared preoperative clinical status as well as in-hospital and one-year outcomes between groups. The outcomes were angina recurrence, myocardial infarction, repeat revascularization and cardiac mortality. Composite endpoint was used in statistical analysis. **Results.** Preoperative clinical status was comparable in both groups. In-hospital outcomes differed in the number of patients needed for inotropic support (20% vs. 12% in groups 1 and 2 respectively, $p < 0.05$). The incidence of composite endpoint 1 year after surgery was comparable in both groups (13% vs. 9%, $p = 0.57$). **Conclusion.** CABG with adjunct techniques and surgical microscope in patients with diffuse coronary artery disease provides the same in-hospital and one-year outcomes as in patients having proximal lesions and operated with standard approach.

Keywords: diffuse coronary artery disease, coronary artery bypass grafting.

Сведения об авторах:

Акчурин Ренат Сулейманович — акад. РАН, проф., зам. ген. директора по хирургии ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России

Ширяев Андрей Андреевич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела сердечно-сосудистой хирургии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России

Васильев Владислав Петрович — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела сердечно-сосудистой хирургии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России

Галаудинов Дамир Мажитович — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела сердечно-сосудистой хирургии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России

Саличкин Дмитрий Владимирович — к.м.н., врач отдела сердечно-сосудистой хирургии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России

Майоров Гарма Бадмаевич — аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России

Власова Элина Евгеньевна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела сердечно-сосудистой хирургии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России

Курбанов Саид Курбанович — аспирант отделения сердечно-сосудистой хирургии Института клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России; e-mail: kurbanov_said_93@mail.ru; тел: +7(926)694-4403 (автор, ответственный за переписку)

Введение

Широкое внедрение эндоваскулярных коронарных вмешательств и успехи медикаментозного лечения ишемической болезни сердца (ИБС) в последние годы обусловили рост числа пациентов с распространенным атеросклерозом среди кандидатов на хирургическое лечение. На коронарное шунтирование (КШ) все чаще направляют пациентов с наиболее тяжелыми формами атеросклеротического поражения, при которых чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) выполнить невозможно [1]. КШ остается наиболее эффективным методом лечения пациентов с многососудистой коронарной болезнью; исследования отдаленных клинических результатов у этой категории больных подтверждают превосходство хирургического лечения над эндоваскулярным [2–4]. Наиболее очевидно преимущество КШ у пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД), со стенозом ствола левой коронарной артерии (ЛКА), а также при многососудистом поражении со значением Syntax score >23, при выраженном кальцинозе коронарных артерий (КА) и так называемом диффузном атеросклеротическом поражении русла.

Диффузное поражение коронарного русла рассматривается как независимый предиктор худших результатов реваскуляризации миокарда [5]. Несмотря на достигнутые успехи в коронарной хирургии, такой вариант стенозирующего поражения ограничивает технические возможности адекватного восстановления коронарного кровотока. Существует ряд дополнительных хирургических методик, позволяющих рассчитывать на полную реваскуляризацию миокарда: прямая и непрямая эндартерэктомия (ЭАЭ), секвенциальное шунтирование, различные техники пластики КА, шунтирование дистальных сегментов и др. Мнения об эффективности этих методик весьма противоречивы [6, 7].

Несмотря на то что распространенный коронарный атеросклероз ассоциируется с неудовлетворительными результатами оперативного лечения, до сегодняшнего дня нет общепринятых критериев оценки диффузного поражения КА. В исследовании Coronary Artery Surgery Study (CASS) была использована классификация поражения КА, введенная American College of Cardiology и American Heart Association (ACC/AHA). В ней диффузным называется поражение, при котором длина атеросклеротического поражения достигала 2 см и более [8]. В исследовании SYNTAX диффузным считается поражение в случае малого диаметра сосуда (менее 2 мм) на протяжении 75% сегмента артерии дистальнее поражения, независимо от наличия или отсутствия атеросклеротического поражения артерии этого участка [9]. В существующие шкалы оценки хирургического риска операций КШ не входит анализ состояния дистального русла целевых сосудов. При отсутствии единой

классификации тяжести диффузного атеросклеротического поражения КА нет и общепринятых рекомендаций по лечению этой группы пациентов. Так или иначе, больные с диффузным поражением коронарного русла могут рассматриваться как отдельная категория кандидатов на КШ с худшим прогнозом лечения.

Материал и методы

В изучаемую 1-ю группу включены пациенты с множественным диффузным поражением КА ($n=89$), прооперированные в Отделе сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ кардиологии в 2014 г. Пациенты с локальными множественными стенозами КА, которым было выполнено КШ в тот же период времени, сформировали 2-ю группу ($n=258$). Определение «диффузного поражения коронарного русла» формировалось по результатам оценки данных коронарографии тремя независимыми экспертами и интраоперационного подтверждения этой оценки. По совокупности признаков в вышеуказанных исследованиях CASS и SYNTAX к диффузной форме относили стенозирующее атеросклеротическое поражение основных ветвей и ветвей 1-го порядка КА различной степени тяжести длиной более 2 см дистальнее основного значимого стеноза или окклюзии с диаметром дистального сегмента менее 2 мм на протяжении 75% оцениваемого сосуда. Для пациентов обеих групп был выполнен дополнительный расчет данных коронарографии с использованием шкалы, предложенной канадскими специалистами [10], и ангиографического калькулятора SYNTAX score [9]. По шкале Graham и соавт. расчет «диффузности поражения» основан на балльной оценке с учетом локализации проксимальных стенозов, объемов ишемизированного миокарда, а также диаметра и поражения дистального русла сосудов. Критериями исключения из исследования были выраженная систолическая дисфункция миокарда левого желудочка — ЛЖ (фракция выброса — ФВ <35%), тяжелая легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии — СДЛА ≥ 55 мм рт.ст.), перенесенный в течение ближайших 1,5 мес инфаркт миокарда (ИМ), аневризма ЛЖ, требующая коррекции клапанная патология, сопутствующие обструктивная болезнь легких и почечная недостаточность. Пациенты с гемодинамически значимыми стенозами брахиоцефальных артерий, требующими реваскуляризации, перенесенными операциями на сердце в анамнезе, злокачественными новообразованиями также были исключены из исследования. Таким образом, сравнивали результаты изолированного КШ, отличающиеся характером стенозирующего процесса: в 1-й группе ($n=89$) оно было диффузным, во 2-й группе ($n=258$) — локальным, или сегментарным, как правило, проксимальным.

Операции выполнялись в условиях искусственного кровообращения (ИК), с применением операционного микроскопа, ультратонкого шовного материала (нить пролен 8-0, игла 6 мм) для дистальных анастомозов. Периоперационное ведение было стандартным в обеих группах, в качестве антитромботической терапии все пациенты получали монотерапию ацетилсалициловой кислотой 100 мг, начиная с первых суток после операции. В случае проведения ЭАЭ из КА в раннем послеоперационном периоде использовали антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином с последующим переходом на антагонисты витамина К в течение 6 мес с целевыми значениями МНО 2—3.

Выполнен анализ непосредственных результатов хирургического лечения в виде оценки и сравнения интраоперационных показателей, потребности в инотропной поддержке и ее длительности, а также частоты развития ИМ в периоперационном периоде. Периоперационный ИМ диагностировали согласно критериям, описанным в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов [11].

Проведена оценка результатов хирургического лечения через год после операции с использованием модифицированного сизтлского опросника стенокардии SAQ, на основании чего были выявлены пациенты с подозрением на рецидив стенокардии. Данные опроса также содержали информацию о повторных амбулаторных осмотрах, госпитализациях, возможных «новых» подтвержденных ИМ, эндоваскулярных вмешательствах после КШ, выживаемости, обстоятельствах смерти. Пациенты с подозрением на рецидив стенокардии были дообследованы с целью верификации ишемического генеза болей в грудной клетке (холтеровское мониторирование, нагрузочные тесты). В ходе исследования получены данные о 84 пациентах из 1-й группы и 234 пациентах из 2-й группы.

Результаты

Демографическая и клиничко-функциональная характеристика обследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Большинство больных были старше 60 лет. В обеих группах мужчины составили подавляющее большинство. Достоверных различий по тяжести стенокардии и частоте перенесенного ИМ не отмечено. Факторы риска развития ИБС (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия и СД) встречались в обеих группах с сопоставимой частотой. Стоит отметить, что среди больных СД в 1-й группе доля больных с диабетической макро- и микроангиопатией была большей. Средние значения риска хирургического вмешательства по Euroscore II в группах не отличались.

Всем больным проводили детальную предоперационную ангиографическую оценку коронарного русла с использованием различных шкал и калькуляторов. В табл. 2 отображены обобщенные ангиографические данные больных обеих групп. Как видно, по большинству параметров группы сходны; логичным представляется достоверно более высокий показатель «степени распространенности коронароатеросклероза», выраженный в баллах и рассчитанный по алгоритму, предложенному канадскими исследователями, у больных, отнесенных нами к группе диффузного поражения.

Оценка непосредственных результатов КШ состояла из количественной оценки интраоперационных данных и анализа частоты ранних осложнений.

Значения интраоперационных показателей в изучаемых группах представлены в табл. 3.

Наличие диффузного поражения КА делало хирургическую реваскуляризацию технически более сложной и значительно чаще при формировании дистальных анастомозов требовало применения сложных коронарных реконструкций (табл. 4). Необходимость применения композитных шунтов при диффузном поражении возникала почти в 2,5 раза чаще, чем при сегментарном поражении. Это нашло свое отражение в достоверном увеличении длительности времени ишемии миокарда и длительности ИК, однако не оказало статистически значимого влияния на показатели индекса реваскуляризации.

В изучаемой группе во всех случаях применяли варианты специализированной техники формирования дистального анастомоза (коронарная ЭАЭ, анастомоз в дистальном

Таблица 1. Клиничко-функциональная характеристика пациентов групп диффузного и локального поражения

Показатель	1-я группа (n=89)	2-я группа (n=258)	p
Мужчины, абс. (%)	75 (84,3)	223 (86,4)	Н.д.
Индекс массы тела ($M \pm m$)	27 ± 3,4	28 ± 4,2	Н.д.
Возраст ($M \pm m$), годы	63,4 ± 7,9	64,5 ± 8,5	Н.д.
Стенокардия II ФК, абс. (%)	2 (2,2)	17 (6,6)	Н.д.
Стенокардия III ФК, абс. (%)	69 (77,5)	184 (71,3)	Н.д.
Стенокардия IV ФК, абс. (%)	12 (13,5)	34 (13,2)	Н.д.
Нестабильная стенокардия, абс. (%)	4 (4,5)	8 (3,1)	Н.д.
Безболевая ишемия, абс. (%)	2(2,2)	15 (5,8)	Н.д.
ИМ в анамнезе, абс. (%)	58 (65,2)	168 (65,1)	Н.д.
ФВ, $M \pm m$	57,5 ± 5,4	56,2 ± 7,2	Н.д.
Клинические признаки НК >2 ФК, абс. (%)	22 (24,7)	42 (16,3)	Н.д.
Артериальная гипертензия, абс. (%)	85 (95,5)	239 (92,6)	Н.д.
Мультифокальный атеросклероз, абс. (%)	28 (31,5)	72 (27,9)	Н.д.
Сахарный диабет, абс. (%)	29 (32,6)	84 (32,5)	Н.д.
Хроническая почечная недостаточность (СКФ < 60 мл/мин), абс. (%)	17 (19,1)	40 (15,5)	Н.д.
НМК в анамнезе, абс. (%)	15 (16,9)	32 (12,4)	Н.д.
Euroscore II	1,4 ± 1,1	1,1 ± 0,7	Н.д.

Примечание. Здесь и в табл. 2—6: Н.д. — недостоверно; ФК — функциональный класс, НМК — нарушение мозгового кровообращения, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов групп диффузного и локального поражения

Показатель	1-я группа (n=89)	2-я группа (n=258)	p
Трехсосудистое поражение, абс. (%)	87 (97,8)	248 (96,1)	Н.д.
Поражение ствола ЛКА, абс. (%)	3 (3,4)	20 (7,7)	Н.д.
Степень распространенности коронароатеросклероза по канадской классификации [10]	24,4±5,1	9,4±6,3	<0,005
SYNTAX score	36±3,1	32±3,9	Н.д.
ЧКВ в анамнезе, абс. (%)	11 (12,3)	52 (20,1)	Н.д.

Таблица 3. Интраоперационные показатели у пациентов групп диффузного и локального поражения

Показатель	1-я группа (n=89)	2-я группа (n=258)	p
Общее число шунтированных артерий	347	987	Н.д.
Средний индекс реваскуляризации	3,9±0,7	3,8±0,5	Н.д.
Коронарные реконструкции, абс. (%)	34 (9,8)	43 (4,3)	<0,05
Секвенциальное шунтирование, абс. (%)	10 (2,9)	18 (1,8)	Н.д.
Y-образные конструкции, абс. (%)	24 (6,9)	25 (2,5)	<0,05
Ишемия миокарда, мин	67,4±19	54,5±17,8	<0,05
Длительность ИК, мин	102,1±25,7	85,1±24,1	<0,05

Таблица 4. Применение специализированной техники формирования коронарного анастомоза в группе с диффузным поражением КА

Примененная техника	ПНА	ОА	ДА	АТК	ИМА	ПКА	Всего
ЭАЭ из КА	17	1	4	1	—	18	41
Анастомоз в дистальном отделе КА менее 1,5 мм в диаметре	17	10	15	9	5	19	75
Пролонгированный анастомоз более 20 мм через бляшку с пластикой атеросклеротически измененной стенки КА	30	8	9	9	4	20	80

Примечание. ПНА — передняя нисходящая артерия, ОА — огибающая артерия, ДА — диагональная артерия, АТК — артерия тупого края, ИМА — интермедиярная артерия, ПКА — правая коронарная артерия.

Таблица 5. Госпитальные результаты КШ у пациентов групп диффузного и локального поражения

Показатель	1-я группа (n=89)	2-я группа (n=258)	p
Госпитальная летальность, абс. (%)	1 (1,1)	1 (0,4)	Н.д.
Кровотечение (рестернотомия), абс. (%)	2 (2,2)	5 (1,9)	Н.д.
Инотропная поддержка, абс. (%)	20 (22,5)	32 (12,4)	<0,05
Периоперационный ИМ, абс. (%)	3 (3,4)	4 (1,5)	Н.д.
Преходящая энцефалопатия, абс. (%)	7 (7,9)	22 (8,5)	Н.д.

отделе КА менее 1,5 мм в диаметре, on-lay пластика атеросклеротически измененной стенки КА) в зависимости от морфологических особенностей коронароатеросклероза. Высокая степень точности, достигаемая применением микроскопа, позволяла формировать анастомозы с мелкими (<1,5 мм) КА даже в случае атеросклеротически измененной стенки сосуда, что зачастую предотвращало травматичные ЭАЭ (из 196 шунтированных диффузно пораженных КА ЭАЭ выполнена лишь в 21% случаев). Однако в случаях невозможности формирования анастомоза без удаления атеросклеротической бляшки все же выполняли ЭАЭ, причем в одном случае потребовалось произвести экстракцию ранее установленных стентов.

При анализе госпитальных результатов лечения оценивали: а) госпитальную летальность; б) частоту развития кровотечений, потребовавших выполнения рестернотомии и дополнительного гемостаза; в) необходимость в кардиотонической поддержке в постперфузионном и раннем послеоперационном периодах; г) частоту периоперационного ИМ; д) частоту развития клинических признаков преходящей энцефалопатии в виде аллопсихической дезориентации. Все вышеперечисленные показатели отражены в табл. 5.

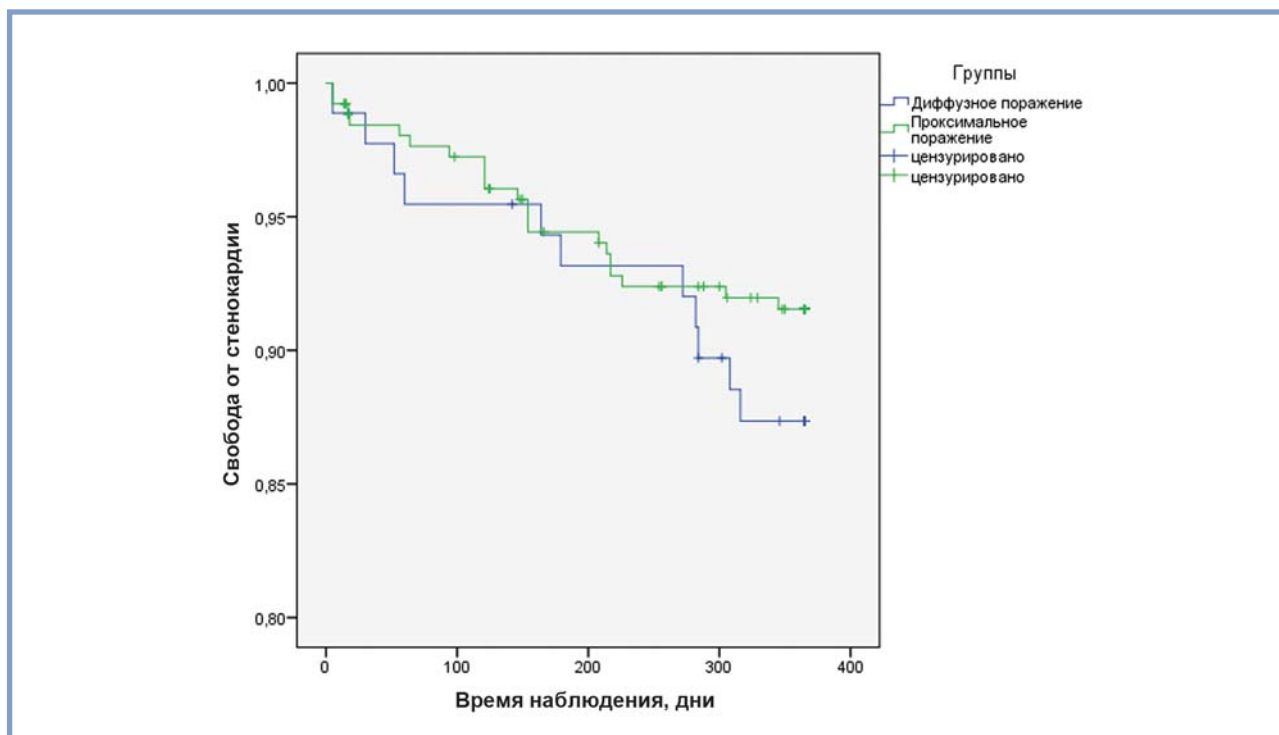
В группе больных с диффузным поражением КА чаще имели место проявления периоперационной сердечной недостаточности, что выразилось в достоверно более высокой частоте инотропной поддержки (более 20% больных), однако проявления эти были умеренными, а инотропная поддержка — недлительной. Надо отметить, что исходно в этой группе больных чаще были отмечены клинические признаки недостаточности кровообращения (см. табл. 1), что, возможно, определяло риск ее развития в постперфузионном периоде.

«Большие» неврологические осложнения (инсульт, кома) не были зарегистрированы ни в одной группе. Периоперационный ИМ диагностирован суммарно у 7 оперированных: у 3 из группы диффузного поражения и у 4 из группы контроля. В обеих группах причиной госпитальной летальности был ИМ; у пациента из 1-й группы при патологоанатомическом исследовании была выявлена окклюзия секвенциального шунта к огибающей артерии и артерии тупого края, у второго пациента патологоанатомическое исследование не проводили.

Представленные данные о годичных результатах после оперативного лечения демонстрируют, что рецидив стенокардии в группе больных с диффузным поражением раз-

Таблица 6. Годичные результаты КШ у пациентов групп диффузного и локального поражения

Показатель	1-я группа (n=84)		2-я группа (n=234)		p
	абс.	%	абс.	%	
Возврат стенокардии	11	13	21	9	Н.д.
ИМ	3	3,5	3	2	Н.д.
Повторные вмешательства	1	1,2	16	6,8	<0,05
Общая летальность	2	2,3	3	1,3	Н.д.



Кривая Каплана—Мейера, отражающая долю пациентов без клиники стенокардии в течение 1 года после операции КШ в изучаемых группах.

вивался несколько чаще, чем в группе сравнения; различия не достигли статистической значимости. Аналогичное соотношение прослеживается и в отношении развития в течение года «нового» ИМ (табл. 6): в группе диффузного поражения он диагностирован несколько чаще, но различие недостоверно. Напротив, повторные вмешательства (во всех случаях — ЧКВ) достоверно более часто проводили в группе больных с сегментарным поражением (6,8% против 1,2%). Причиной смертности чаще всего являлись кардиальные события: по одному эпизоду тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и ИМ в группе диффузного поражения и два ИМ в группе контроля, данных о причине смерти третьего пациента нет. На рисунке изображена кривая Каплана—Мейера, отражающая свободу от стенокардии к концу периода наблюдения; она наглядно показывает, что годовые результаты лечения в изучаемых группах сопоставимы.

Обсуждение

Увеличение продолжительности жизни, наблюдающееся во многих странах мира, приводит тому, что на опера-

тивное лечение все чаще отбираются пациенты пожилого возраста, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а это закономерно ведет к усугублению риска вмешательства [12]. При анализе состава кандидатов на КШ мы в своей клинике год от года наблюдаем рост числа больных, имеющих диффузное дистальное поражение коронарного русла, множественное стентирование КА в анамнезе, а также тяжелый коморбидный фон.

Понятие «диффузное поражение КА» все чаще используется в клинической практике как интервенционными специалистами, так и сердечно-сосудистыми хирургами. Наличие данного вида поражения КА означает трудности при выполнении процедуры ЧКВ и зачастую отказ от ее выполнения. По мнению ряда авторов, существует обратно пропорциональная зависимость между тяжестью диффузного поражения коронарного русла и результатами оперативного лечения: чем тяжелее такой вариант атеросклероза, тем хуже результаты [5, 8]. Однако относительно общепринятого определения диффузного поражения КА специалисты к единому мнению не пришли.

Наиболее современная попытка определения диффузного поражения коронарных артерий предложена в 2016 г.

Н. Cubero-Gallego и соавт. опубликовали результаты исследования, в которое были включены 249 человек, перенесших КШ с 2007 по 2010 г., и оценили распространенность атеросклероза по шкале Distal Vessel Quality (DVQ), предложенной в работе. В шкале были использованы 3 параметра: диаметр, визуальная оценка кровотока и значимость в кровоснабжении миокарда. Рецидив стенокардии, ИМ или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний в течение 5 лет после операции были зарегистрированы у 16% пациентов. Диффузный характер поражения коронарных артерий являлся независимым предиктором сердечных событий [13].

В исследовании L. Dougado и соавт. (2017 г.) диффузным поражением называли атеросклеротическое поражение КА на протяжении всей длины с выраженным сужением сосуда, малым диаметром дистального русла (<1 мм), чаще всего вовлекающим все три магистральные артерии с их главными ветвями. Результаты свидетельствуют о низкой годичной смертности (1,6%) и хорошей клинической эффективности КШ у таких пациентов через 1 год после операции; эти результаты значительно превосходят таковые в исследованиях предшествующего десятилетия (госпитальная и 2-годичная смертность в исследовании M. McNeil составила 7,9 и 15,5% соответственно [5]), а это говорит о перспективности коронарной хирургии при диффузном поражении КА [14].

Известны исследования, использующие для определения диффузного поражения КА метод измерения фракционного резерва кровотока (ФРК) [15]. Так, Y. Shiono и соавт. в своей работе различали два основных типа поражений КА: первый — локальное поражение КА, характеризующееся резким снижением ФРК ($n=58$), и диффузное, характеризующееся постепенным снижением ФРК на протяжении всей длины артерии до гемодинамически значимых значений ($n=31$). Выполнена оценка годовых результатов операции КШ в обеих группах, данных о возврате стенокардии, ИМ или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний не получено, частота повторных реваскуляризаций составила 2% в 1-й группе и 3% во 2-й [15].

Полученные результаты хирургического лечения в нашем исследовании свидетельствуют о том, что КШ с использованием микрохирургической техники и дополнительных хирургических методик при диффузном поражении КА сопоставимо по эффективности и безопасности с результатами стандартных операций при локальных стенозах КА.

Мы обратили внимание на более частое проведение повторных, послеоперационных ЧКВ в группе больных с исходно локальным типом коронарной болезни. Думаем, что частота повторных реваскуляризаций миокарда в контрольной группе, которая в разы превышает число реинтервенций в исследуемой группе, отражает не худшее клиническое состояние этих больных, а скорее лучшие технические возможности проведения ЧКВ при проксимальном характере поражения; следует принять во внимание, что во всех без исключения случаях послеоперационных ЧКВ была выполнена пластика нативной КА, а не шунта.

Вывод

Полная реваскуляризация миокарда с шунтированием и реконструкцией КА при диффузном атеросклеротическом поражении позволяет добиться хороших результатов КШ в группе пациентов, ранее считавшихся сомнительно операбельными. Широко используемый показатель SYNTAX score не полностью отражает тяжесть поражения дистального русла при диффузном коронароатеросклерозе.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Курбанов С.К., Власова Э.Е., Ширяев В.П., Васильев В.П.

Сбор и обработка материала: Курбанов С.К., Саличкин Д.В.

Написание текста: Курбанов С.К., Майоров Г.Б.

Редактирование: Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Власова Э.Е., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cornwell LD, Omer S, Rosengart T, Holman WL, Bakaeen FG. Changes over time in risk profiles of patients who undergo coronary artery bypass graft surgery: the Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program (VASQ-IP). *JAMA Surg.* 2015;150(4):308-315.
- Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013;381:629-638.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Eng J Med.* 2009;360:961-972.
- Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J.* 2011;32:2125-2134.
- Michael McNeil, Karen Buth, Alan Brydie, et al. The impact of diffuseness of coronary artery disease on the outcomes of patients undergoing primary and reoperative coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2007;31:827-833.
- Soylu E, Harling L, Ashrafian H, et al. Adjunct coronary endarterectomy increases myocardial infarction and early mortality after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery.* 2014;1:1-12.
- Wang J, Gu C, Yu W, et al. Short- and Long-Term Patient Outcomes From Combined Coronary Endarterectomy and Coronary Artery Bypass Grafting. *Medicine.* 94:41.
- Ryan TJ, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (subcommittee on percutaneous transluminal coronary angioplasty). *Circulation.* 1988;78:486-502.
- Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Euro Intervention.* 2005;1:219-227.
- Graham M, Chambers J, Davies R, et al. Angiographic quantification of diffuse coronary artery disease: Reliability and prognostic value for bypass operations. *J Thor Cardiovasc Surg.* 1999;118(4):618-627.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Writing Group on the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:2551-2567. *Circulation.* 2012;126:2020-2035. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1581-1598.

12. Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Батрашов В.А., Вахромеева М.Н., Боршев Г.Г. Трудности выбора объема реваскуляризации при лечении ишемической болезни сердца у пациента с высоким риском. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2015; 4:134-136. [Shevchenko YuL, Popov LV, Batrashov VA, Borshzev GG. Trudnosti vybora ob»ema revaskulyarizacii pri lechenii ishemicheskoy bolezni serdca u pacienta s vysokim riskom. *Vestnik nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova*. 2015;4:134-136. (In Russ.)].
13. Héctor Cubero-Gallego, Ignacio J Amat-Santos, Sandra Llerena, et al. Distal Vessel Quality Score as a Predictor of Graft Patency after Aorto-Coronary Bypass Graft: Towards the Optimization of the Revascularization Strategy. *Interv Cardiol J*. 2015;2.
14. Dourado LO, Bittencourt MS, Pereira AC, Poppi NT, Dallan LA, Krieger JE, Cesar LA, Gowdak LH. Coronary artery bypass surgery in diffuse advanced coronary artery disease: 1-year clinical and angiographic results. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017.
15. Shiono Y, et al. Impact of functional focal versus diffuse coronary artery disease on bypass graft patency. *International Journal of Cardiology*. 2016;222: 16-21.

Поступила 27.11.2018

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20191401167>

Вазоспастическая стенокардия у пациента с перенесенным инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, «MINOCA»

И.А. АЛЕКСЕЕВА, А.В. ТЮРИНА, М.В. ЕЖОВ

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

В статье дается обзор случая вазоспастической (вариантной) стенокардии у молодого человека с перенесенным инфарктом миокарда, типичной клиникой ангинозных болей без гемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарного русла по данным проведенной коронароангиографии. Своевременная постановка диагноза, коррекция факторов риска и назначение адекватной терапии привели к стабилизации клинического статуса больного.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, вазоспастическая стенокардия, инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, стенокардия Принцметала.

Vasospastic angina in a patient with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, «MINOCA»

I.A. ALEKSEEVA, A.V. TYURINA, M.V. EZHOV

Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

The article provides the case of vasospastic (variant) angina in a young man with myocardial infarction and typical chest pain without atherosclerotic obstruction of the coronary arteries on coronary angiography. Contemporary diagnosis, correction of risk factors and adequate management improved clinical status of the patient.

Keywords: coronary artery disease, vasospastic angina, Prinzmetal variant angina, MINOCA, myocardial infarction.

Сведения об авторах:

Алексеева Ирина Александровна — к.м.н., научный сотрудник Отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Ежов Марат Владиславович — д.м.н., проф. Отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Тюрина Александра Вячеславовна — клинический ординатор Отдела системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: sirkoffa@yandex.ru; тел.: +7(495)414-6505 (автор, ответственный за переписку)

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — основная причина смертности среди населения большинства стран, лидирующая роль среди заболеваний в этой печальной статистике принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС). В нашей повседневной клинической практике все чаще приходится встречаться с различными проявлениями атипичной стенокардии, как при хронической ИБС, так и при обострении заболевания, с развитием острого коронарного синдрома (ОКС).

Представляем клинический случай вазоспастической стенокардии у пациента с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) без обструктивного поражения коронарных артерий (КА).

Клинический случай

Пациент У, 46 лет, с середины июня 2017 г. отметил появление давящих загрудинных болей, максимальной продолжительностью до 20 мин, боли купировались самостоятельно. Самый длительный и интенсивный приступ загрудинных болей развился 20.06.17, продолжительностью около 20—30 мин, сопровождался выраженной слабостью, холодным потом, пациент к врачу не обращался. В последующем сохранялись приступы стенокардии, менее продолжительные и интенсивные. Также в анамнезе около двух лет — повышение уровня артериального давления (АД) максимально до 190/130 мм рт.ст., адаптирован к АД 130—140/90 мм рт.ст. Регулярно гипотензивные препараты не принимал. Не менее 20 лет курил, в течение последнего года — до 2 пачек сигарет в день.

20.07.17 поступил в Отдел проблем атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ с жалобами на за-

© Коллектив авторов, 2019

грудинные боли давящего характера, возникающие в покое, преимущественно ночью, часто после курения. При поступлении: состояние средней тяжести. Частота сердечных сокращений 84 уд/мин. АД 160/120 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, ритмичны. При аускультации шумов не выслушивается, имеется акцент II тона над аортой. По остальным органам — без особенностей.

В клиническом анализе крови — показатели без особенностей. При исследовании липидного спектра без гиполипидемической терапии: общий холестерин (ОХС) — 5,44 ммоль/л, триглицериды (ТГ) — 0,95 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) — 0,85 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) — 3,98 ммоль/л, липопротеид(а) — 10,3 мг/дл (норма до 30,0 мг/дл). При исследовании системы гемостаза выявляется некоторое повышение фибриногена до 3,9 г/л (норма 1,5—3,5 г/л), D-димера — 1,35 мкг/мл (норма до 0,5 мкг/мл); уровни антитромбина III — 93,0%, а также фактора Виллебранда — 105% (в норме).

Уровень тропонина I от 20.07.17 — 852,1 пг/мл; в динамике от 25.07.17 — 59,9 пг/мл, от 31.07.17 — 0,7 пг/мл (норма 0,0—34,2 пг/мл).

У пациента имеются такие факторы риска атеросклероза, как артериальная гипертония, гиперлипидемия, длительное курение. Наследственность по сердечно-сосудистой патологии не отягощена.

На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении зарегистрирован синусовый ритм, выявлены признаки рубцового поражения миокарда нижней локализации, признаки недостаточности коронарного кровоснабжения в виде отрицательных зубцов Т в отведениях III, AVF, V1—V6. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены зоны гипо- и акинезии заднебоковой локализации и зоны гипокинезии нижней локализации. В дальнейшем у больного сохранялись приступы стенокардии покоя в ночное время, при этом по данным суточного мониторирования ЭКГ все приступы сопровождались элевацией сегмента ST во всех грудных отведениях с короткими неустойчивыми пароксизмами желудочковой тахикардии, максимально из 7 комплексов (рис. 1). Применение сублингвального нитроглицерина или изокет-спрея быстро (в течение 1—2 мин) купировало ангинозные боли. В связи с сохраняющейся клинической картиной стенокардии больному была проведена коронарная ангиография (КАГ), при которой выявлены неровности контуров в среднем сегменте передней нисходящей артерии, а также в диагональной артерии.

На основании проведенного обследования поставлен диагноз вазоспастической стенокардии (Принцметала) и перенесенного ИМ нижнезадней локализации, спровоцированного вазоспазмом в июне 2017 г. (анамнестически, на основании самого длительного и тяжелого приступа — типичная клиническая картина, преходящее повышение уровня тропонина и, по-видимому, предположительно, недавно возникшие рубцовые изменения на ЭКГ и зоны гипоакинеза по ЭхоКГ). Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии. Учитывая многочисленные факторы риска, клиническое течение заболевания, данные обследования, пациенту рекомендованы: категорический отказ от курения; продолжение приема антиангинальной терапии (для профилактики приступов стенокардии — блокаторы кальциевых каналов и пролонгированные нитраты, а также короткодействующие нитраты для купирования приступа); гипотензивной терапии (бета-блокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента), высокоинтенсивной гиполипидемической

терапии atorвастатином 40—80 мг/сут, а также на 12 мес после ОКС назначена двойная дезагрегантная терапия (клопидогрел 75 мг/сут и ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут).

Обсуждение и обзор литературы

Проблема ИБС занимает одно из ведущих мест среди важнейших медицинских проблем XXI века. По оценкам, в 2016 г. от ССЗ умерли 17,9 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире [1]. ИБС является причиной 1,8 млн смертей ежегодно и составляет 20% от всех летальных исходов в Европе [2]. В большинстве случаев (более 95%) основными причинами развития ИБС являются стабильный анатомический атеросклеротический и/или функциональный стеноз эпикардиальных сосудов и/или микроциркуляции [3]. Само понятие «ИБС» включает в себя острые преходящие и хронические патологические состояния. Хроническая ИБС на протяжении длительного времени может иметь сравнительно доброкачественное течение. Основные клинические характеристики и возможные механизмы развития стабильной ИБС представлены в табл. 1 [4]. В любом случае стабильная симптомная или бессимптомная фазы заболевания в какой-либо момент могут прерваться развитием ОКС.

Одной из форм хронической ИБС является вазоспастическая (вариантная) стенокардия.

Вазоспастическая (вариантная) стенокардия

Вазоспастическая (вариантная) стенокардия (ВСС) описана в 1959 г. М. Prinzmetal как разновидность (вариант) болевого приступа в грудной клетке, вызванного ишемией миокарда в покое, — вне связи с физической и эмоциональной нагрузкой, сопровождающегося элевациями сегмента ST на ЭКГ. Нередко такую стенокардию называют вариантной [5]. У пациентов с ВСС отмечается типичный ангинозный приступ преимущественно в покое (чаще ночью или в предутренние часы) и никогда или крайне редко при физической нагрузке. Болевой приступ при этом, как правило, очень сильный; подобные ощущения возникают в основном в ночное время или рано утром, часто сопровождаются преходящим подъемом сегмента ST на ЭКГ. Некоторые пациенты отмечают так называемые горячие и холодные фазы с периодами смягчения и ухудшения клинической картины, длящиеся неделями или месяцами. Однако в некоторых случаях симптомы могут присутствовать длительно, возобновляясь при отмене терапии [6].

Причины развития такого спазма недостаточно выяснены. Ангиографические исследования 60-х годов показали, что ВСС имеет уникальный механизм, заключающийся в спазме (до состояния окклюзии/субокклюзии) эпикардиальной артерии, приводящем к кратковременной трансмуральной ишемии. На ЭКГ во время спазма КА обычно регистрируется элевация сегмента ST, при КАГ — локальный окклюдированный спазм (по А. Кэмму и соавт., 2011) [7] (рис. 2). ВСС может сопровождаться угрожающими нарушениями ритма (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), изредка приводить к развитию ИМ и даже к внезапной смерти. Нитраты обычно купируют приступ в течение нескольких минут [8]. Известно, что при нормальных обстоятельствах эпикардиальные коронарные артерии вносят не более чем 10% вклад в коронарное сопротивление и регуляцию перфузии миокарда. Это может быть обусловлено как низким уровнем мышечного тонуса в эпикардиальных артериях, так и влиянием эндо-



Рис. 1. Холтеровское мониторирование ЭКГ (12 каналов).

а — ангинозный приступ, сопровождавшийся elevациями сегмента ST и эпизодом неустойчивой желудочковой тахикардии.

Продолжение рис. 1 см. на след. стр

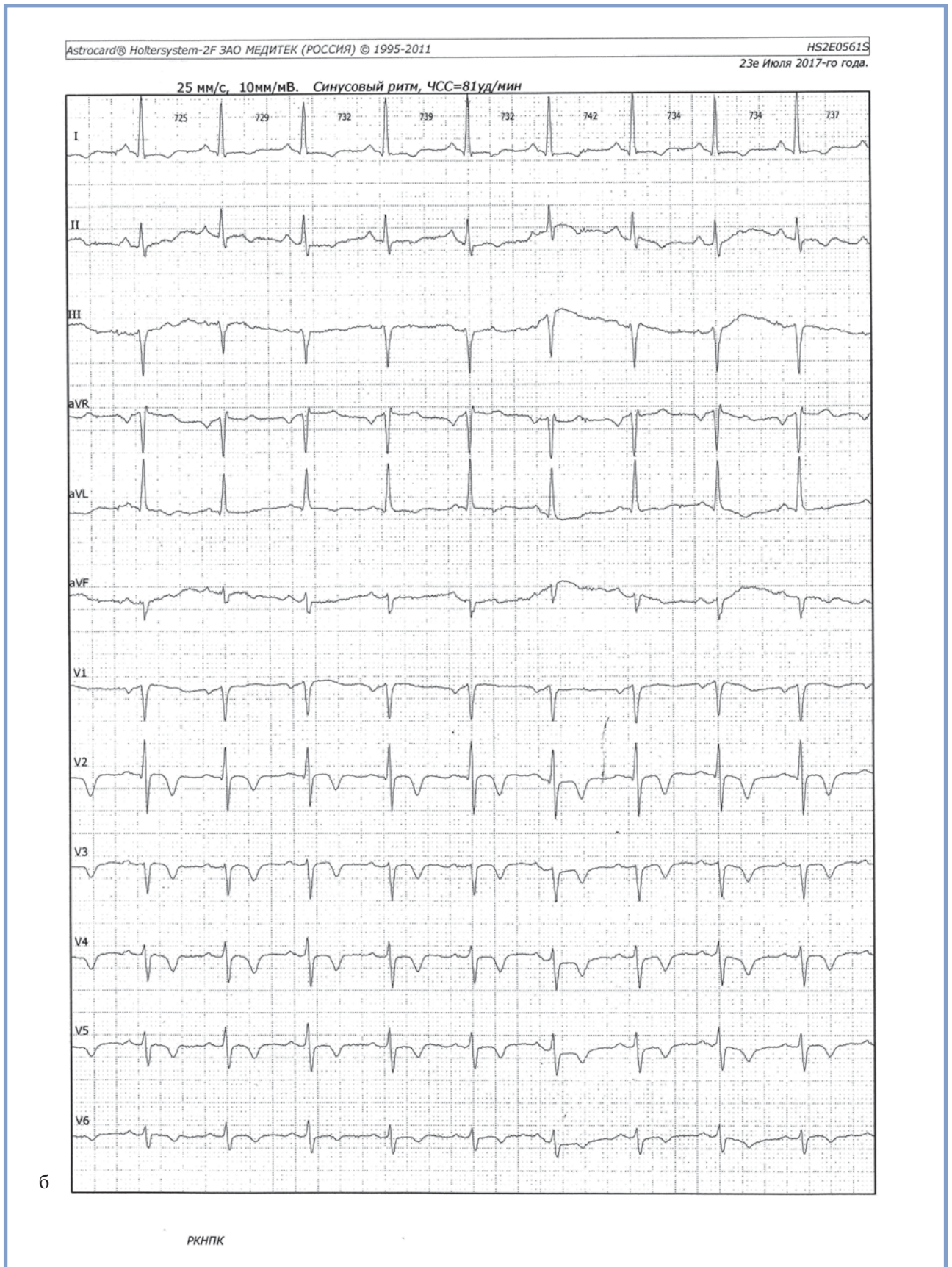


Рис. 1. Холтеровское мониторирование ЭКГ (12 каналов) (окончание).

б — окончание приступа стенокардии после применения изокета-спрея.

Таблица 1. Клинические характеристики стабильной ИБС (по G. Montalescot и соавт., 2013)

Патогенез	Атеросклеротическое и/или функциональное повреждение эпикардиальных сосудов и/или нарушение микроциркуляции
Естественное течение	Стабильные симптомные или бессимптомные периоды, которые могут прерываться развитием острого коронарного синдрома
Механизмы развития ишемии миокарда	Фиксированные или динамические стенозы эпикардиальных коронарных артерий. Микроваскулярная дисфункция. Локальный или диффузный спазм эпикардиальных коронарных артерий. Вышеперечисленные механизмы могут сочетаться у одного и того же пациента и меняться во времени
Клиническая картина	Стенокардия напряжения, которая развивается вследствие: <ul style="list-style-type: none"> — эпикардиальных стенозов; — микрососудистой дисфункции; — вазоконстрикции в местах динамических стенозов; — комбинации всего вышеперечисленного. Стенокардия покоя, которая развивается вследствие вазоспазма: <ul style="list-style-type: none"> — локального эпикардиального; — диффузного эпикардиального; — микрососудистого; — комбинации вышеперечисленного. Асимптомная ИБС, которая развивается: <ul style="list-style-type: none"> — при отсутствии ишемии и/или дисфункции левого желудочка (ЛЖ); — несмотря на наличие ишемии и/или дисфункции ЛЖ. Ишемическая кардиомиопатия

теля, который ослабляет вазоконстрикторные сигналы и усиливает сосудорасширяющую способность. Однако, когда эндотелий поврежден, нарушение эндотелиальной функции в сочетании с повышением реактивности гладкомышечных клеток (ГМК) приводит к изменению реакции КА на регулирующие их тонус воздействия с усилением констриктивного компонента, в результате чего и происходит коронарный вазоспазм. Подобные нарушения возникают даже при небольшой выраженности атеросклероза. Как правило, спазм КА происходит локально в эпикардиальной артерии, но могут спазмироваться сразу несколько сегментов одной артерии или несколько КА, что может привести к преходящей трансмуральной ишемии миокарда даже при малоизмененных коронарных артериях. Считается, что гиперреактивность ГМК эпикардиальных КА является основным субстратом для коронарного вазоспазма. Во время спазма происходит радиальная перестройка ГМК, что приводит к медиальному утолщению средней оболочки артерии и образованию складчатости, создавая эффект поршня, приводящего к сужению просвета сосуда [9, 10]. В дополнение к указанной гиперреактивности снижение биодоступности оксида азота (NO) также играет важную роль в развитии коронарного спазма. Это связано с тем, что NO подавляет эндотелиальное производство эндотелина I и ангиотензина II, которые являются мощными вазоконстрикторами, а также активируют пролиферацию клеток гладких мышц. Таким образом, основными звеньями патофизиологии коронарного вазоспазма являются эндотелиальная дисфункция, которая может быть обусловлена окислительным стрессом, генетическими факторами или воспалением. Также играет роль усиление активности симпатической нервной системы, например в результате увеличенного выброса катехоламинов, связанного с интенсивными физическими нагрузками, эмоциональным стрессом, воздействием сильного холода [11]. Спонтанный спазм КА при КАГ у больных с предполагаемой ВСС наблюдаются редко. Среди известных провоцирующих факторов развития ВСС — холод, курение, выраженные нарушения элек-

тролитного обмена, гипервентиляция, употребление кокаина, алкалоидов спорыньи, аутоиммунные заболевания. В связи с этим для подтверждения наличия вазоспазма часто используют провокационные пробы. Гипервентиляция и холодная проба характеризуются низкой чувствительностью в диагностике коронаростеноза, в настоящее время применяются редко. Большой диагностической ценностью обладают пробы с ацетилхолином и эргоновином (рис. 2). Поскольку при внутривенном введении эргоновина возможны летальные осложнения (из-за пролонгированного спазма нескольких сосудов), предпочтительнее его внутрикоронарное введение. В настоящее время в большинстве клиник для провокации вазоспазма широко используется интракоронарное введение ацетилхолина или эргоновина. Последнее не рекомендуется пациентам с неизученной коронарной анатомией и значительными стенозами коронарных артерий [12].

ИМ без обструктивного поражения КА

Не менее 90% пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) демонстрируют наличие обструктивного поражения КА. Вместе с тем определенная пропорция ОИМ, по различным данным до 1—14%, развивается при отсутствии обструктивного поражения КА (<50% стеноза). Подобных пациентов относят к подгруппе больных ОИМ без обструктивного поражения КА (в англоязычной литературе термин «MINOCA», т.е. myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries) [13—15]. Подобный диагноз, безусловно, является «рабочим» диагнозом и как предположение ставится при наличии клинических признаков ОИМ, выявлении с помощью визуализирующих методов данных о нарушении локальной сократительной способности миокарда; при этом при проведении КАГ не обнаруживается обструктивного поражения КА, а также исключены другие возможные причины ОИМ (табл. 2) [14].

В основе развития ОИМ лежат тесные взаимодействия между атеросклеротической бляшкой, тромбозом и сосудистой дисфункцией. Поскольку при отсутствии обструк-

Таблица 2. Клинические признаки ИМ без обструктивного поражения КА (по S. Agewall и соавт., 2018)

<p>Критерии ОИМ согласно 4-му универсальному определению [15]:</p> <ul style="list-style-type: none"> — положительный кардиальный биомаркер (предпочтительно сердечный тропонин); — клинические признаки ОИМ, включающие любые из: — симптомы ишемии; — ЭКГ-критерии (ишемическая динамика сегмента ST, появление БЛНПГ, появление «патологического» зубца Q); — появление или дополнительное снижение локальной сократимости миокарда <p>Необструктивное поражение КА:</p> <ul style="list-style-type: none"> — отсутствие при КАГ $\geq 50\%$ стенозов КА в любой из потенциальных ИСА; — пациенты с «нормальными» КА — отсутствие при КАГ $>30\%$ стенозов; — «умеренный» атероматоз КА — стенозы при КАГ >30, но $<50\%$ <p>Отсутствие иных причин развития ОИМ</p>

Примечание. БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса; ИСА — инфаркт-связанная артерия.

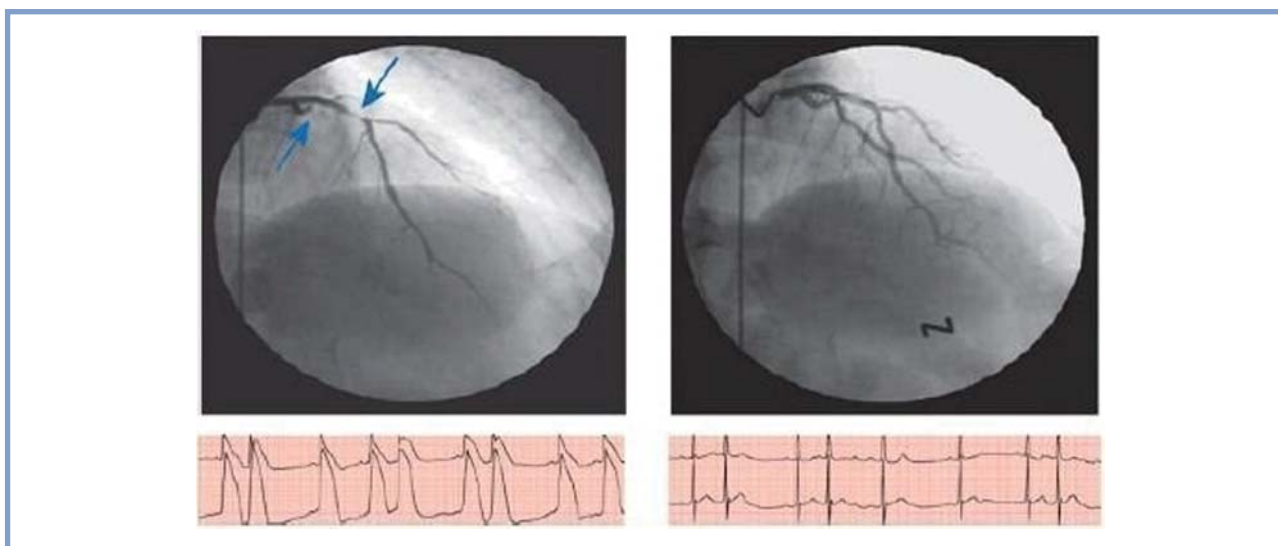


Рис. 2. (по А. Самт и соавт., 2011). Документальное подтверждение окклюзирующего коронарного вазоспазма обеих ветвей левой КА (передней нисходящей и огибающей артерий; показано стрелками) после внутрикоронарного введения эргоновина пациенту с типичной ВСС (наверху слева).

Коронарный вазоспазм быстро купирован после внутрикоронарного введения изосорбида динитрата (наверху справа).

тивного поражения КА при «MINOCA» роль разрыва атеромы гипотетически должна быть минимальной, следовательно, фокус может быть сделан на других возможных механизмах развития ОИМ. Ранее было показано, что наиболее частыми причинами являются: спонтанный надрыв/разрыв атеросклеротической бляшки [14, 16]; сосудистый спазм [17]; микрососудистая дисфункция. К значимым факторам риска относятся различные тромбофилии (фактор V Лейдена, дефицит протеина С и др.). Так, Da Costa и соавт. показали, что практически у каждого третьего пациента с «MINOCA» отмечался либо вазоспазм, либо те или иные тромбофилии [18].

Систематический обзор литературы у пациентов с ОИМ с обструктивным и необструктивным поражением КА показал, что пациенты без обструктивного поражения, как правило, чаще моложе, женского пола, но схожего сердечно-сосудистого профиля [19]. Также, по данным регистра CRUSADE, при КАГ у пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST необструктивное поражение КА выявлено у 9,5% пациентов, из них 59% были женщины [20]. Также сам ОИМ без обструкции КА может протекать как с, так и без подъема сегмента ST. Так, у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST незначимые изменения КА встречались

у 6,8% мужчин и 10,2% женщин. У 4,2% мужчин и 9,1% женщин с ИМ без подъема сегмента ST также отсутствовала значимая коронарная обструкция [21]. И хотя прогноз у пациентов с «MINOCA» во многом зависит от этиологического фактора, в целом он остается серьезным, составляя до 3,5% смертности в год [19].

В соответствии с международными рекомендациями по ведению пациентов со спазмом КА выявление транзиторных изменений ST-T на ЭКГ в ходе ангинозного приступа, так же как и типичное возникновение болей преимущественно в покое, во время сна или в предутренние часы, а также быстрый ответ на применение сублингвального нитроглицерина делают диагноз ВСС высоковероятным. При этом крайне важны типичные данные, полученные в ходе суточного мониторирования ЭКГ [8, 22]. Вместе с тем важным этапом диагностики спазма КА является проведение КАГ с выполнением провокационных проб с интракоронарным введением ацетилхолина или эргоновина, особенно, если типичная клиника заболевания не сопровождается характерными для вазоспазма изменениями на ЭКГ при неинвазивном обследовании. В случае с нашим пациентом, типичная клиническая картина заболевания, купирование симптомов при применении короткодействующего

ющих нитратов, а также специфические для вазоспазма изменения на ЭКГ в ходе холтеровского мониторирования позволили с высокой долей вероятности предположить у него наличие ВСС, хотя и формально, окончательную верификацию диагноза не проводили.

Ведение пациентов с подтвержденным вазоспазмом помимо общих правил, включающих рекомендации по здоровому образу жизни, отказу от курения, регулярной физической активности, коррекции факторов риска, назначения медикаментозной терапии, направленной как на облегчение симптомов заболевания, так и на улучшение прогноза, должно включать рекомендации, исходящие из этиологии патологического процесса. Так, у больных с документированным вазоспазмом назначение вазодилататоров, преимущественно короткодействующих и продленных нитратов и антагонистов кальция (АК) приводит к улучшению клинической картины, тем самым улучшая прогноз у подобных пациентов [4, 14, 19]. В метаанализе, проведенном К. Nishigaki и соавт., назначение при верифицированном диагнозе спазма КА различных АК (амлодипин, дилтиазем, нифедипин или бенидипин) было одинаково эффективным для предупреждения ангинозных болей при ВСС. Вместе с тем только бенидипин достоверно улучшал прогноз у подобных больных [23]. Также при назначении АК рекомендуется применение субмаксимальных и даже максимальных доз препаратов, назначение их 1–2 раза в сутки с учетом типичного времени возникновения; назначение АК в сочетании или с пролонгированными нитратами, или никорандилом, или, в исключительных случаях, применение как дигидропиридинового, так и недигидропиридинового АК. Применение небольших доз

аспирина, назначение статинов также оправдано и улучшает прогноз у больных с ВСС [24]. Выбор конкретных препаратов всегда неоднозначен и продиктован как международными рекомендациями, так и индивидуальным опытом клинициста, наличием тех или иных сопутствующих заболеваний, индивидуальной реакцией пациентов на тот или иной препарат. В нашем случае помимо рекомендации категорического отказа от курения и назначения стандартных препаратов, применение именно антагониста кальция дигидропиридинового ряда амлодипина и пролонгированных монопиридинов привело к уменьшению частоты, а затем к исчезновению ангинозных болей и стабилизации клинической картины заболевания. Назначение двойной дезагрегантной терапии в течение 12 мес после ОКС было в большей степени обусловлено общепринятой практикой, хотя вопрос о целесообразности неоднозначен и требует дальнейших исследований.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует ВСС как высоковероятную причину, приведшую к развитию ИМ у мужчины без обструктивного поражения КА по данным ангиографии. Своевременная диагностика, коррекция факторов риска и назначение медикаментозной терапии с учетом возможных патогенетических механизмов, приведших к возникновению заболевания, способствовали стабилизации состояния и улучшению качества жизни пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Информационный бюллетень ВОЗ от 17.05.17. WHO Newsletter on 17/May/2017.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232–3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw468>
3. Карпов Ю.А., Соболева Г.Н., Сорокин Е.В. *Хроническая ишемическая болезнь сердца*. Руководство по кардиологии. В 4 т. Под ред. акад. Чазова Е.И. М.: Практика; 2014. [Карпов ЮА, Соболева GN, Sorokin EV. *Chronic ischemic heart disease*. The manual on cardiology in four volumes edited by acad. Chazov E.I. M.: Practica; 2014. (In Russ.)].
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>
5. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med*. 1959;27:375–388. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(59\)90003-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(59)90003-8)
6. Сергиенко И.В., Алексеева И.А., Кухарчук В.В. *Формы хронической ИБС. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения*. Ред. Кухарчук В.В. Изд. 3-е. М.: ООО «ПатиСС»; 2018. [Сергиенко ИВ, Алексеева ИА, Кухарчук ВВ. *Types of chronic ischemic heart disease. Dyslipidaemias, atherosclerosis and chronic ischemic heart disease: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment*. Ed. Kuharchuk V.V. 3-rd ed. M.: Publishing house «ООО PatiSS»; 2018. (In Russ.)].
7. *Болезни сердца и сосудов*. Руководство Европейского общества кардиологов. Под ред. Кэмм А.Д., Люшер Т.Ф., Серруис П.В. Часть 4. Глава 17. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2011. Edited by Camm A.J., Lüscher T.F., Serruys P.W. M.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. (In Russ.)].
8. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J*. 2014;78:2779–2801. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-66-0098>
9. Ahmed B, Creager MA. Alternative causes of myocardial ischemia in women: An update on spontaneous coronary artery dissection, vasospastic angina and coronary microvascular dysfunction. *Vascular Medicine*. 2017;22(2):146–160. <https://doi.org/10.1177/1358863x16686410>
10. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation*. 2011;124:1774–1782. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.037283>
11. Балацкий А.В., Андреев Е.Ю., Самоходская Л.М., Бойцов С.А., Ткачук В.А. Полиморфизм генов эндотелиальной NO-синтазы и коннексина-37 как фактор риска развития инфаркта миокарда у лиц без коронарного анамнеза. *Терапевтический архив*. 2013;85(9):18–22. [Balatsky AV, Andreenko EYu, Samokhodskaya LM, Boytsov SA, Tkachuk VA. Endothelial NO synthase and connexin 37 gene polymorphisms as a risk factor for myocardial infarction in subjects without a history of coronary artery disease. *Therapeutic archive*. 2013;85(9):18–22. (In Russ.)].
12. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, et al. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: Multicentre Registry Study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J*. 2012;34(4):258–267. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs199>
13. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2018;39:119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
14. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *European Heart Journal*. 2017;38:143–153. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149>
15. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
16. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124:1414–1425.

17. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, et al. Coronary Artery Spasm as a Frequent Cause of Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(7):523-527. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.050>
18. Da Costa A. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J*. 2001;22(16):1459-1465. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2553>
19. Pasupathy S, Air T, Dreyer R, Tavella R, Beltrame J. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861-870. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.011201>
20. Gehrie E, Reynolds H, Chen A, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: Results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) Quality Improvement Initiative. *Am Heart J*. 2009;158(4):688-694. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.08.004>
21. Лыков А.В., Пархоменко Ю.В., Иванов П.А. Инфаркт миокарда при неизмененных коронарных артериях. *Всероссийский журнал научных публикаций*. 2013;4(19):6-8. [Lykov AV, Parkhomenko YuV, Ivanov PA. Myocardial infarction with unchanged coronary arteries. *All-Russian Journal of Scientific Publications*. 2013;19(4):6-8. (In Russ.)].
22. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2017;38:2565-2568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>
23. Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, Fukumoto Y, Yasuda S, Sueda S, Urata H, Shimokawa H, Minatoguchi S. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina — a meta-analysis. *Circ J*. 2010;74:1943-1950. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-0292>
24. Teragawa H, Oshita C, Ueda T. Coronary spasm: It's common, but it's still unsolved. *World J Cardiol*. 2018;10(11):201-209. <https://doi.org/10.4330/wjc.v10.i11.201>

Поступила 22.12.2018

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20191401175>

Руда Михаил Яковлевич (13 февраля 1940 г. — 10 февраля 2019 г.)

Ушел из жизни выдающийся советский и российский кардиолог, клиницист, ученый с мировым именем, всемирно признанный авторитет в области неотложной кардиологии, профессор Михаил Яковлевич Руда.

Михаил Яковлевич Руда родился 13 февраля 1940 г. в Москве, в семье врача. В 1963 г. М.Я. Руда окончил 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова и поступил в клиническую ординатуру Института терапии АМН СССР, после завершения которой продолжил работать в Институте терапии (переименованном впоследствии в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР, Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР, ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России) первоначально в качестве врача, затем младшего и старшего научного сотрудника, заведующего отделением, и, в течение многих лет фактически до последних дней жизни — руководителем отдела неотложной кардиологии.

Наследие Михаила Яковлевича огромно, бесценно и многогранно. М.Я. Руда является автором, организатором и исполнителем целого ряда важнейших исследований и достижений в области неотложной кардиологии: будучи еще совсем молодым специалистом участвовал в создании первого в мире кардиомонитора, который позволял контролировать не только ритм сердца, но и динамику сегмента ST ЭКГ. Вместе с академиком РАН Е.И. Чазовым М.Я. Руда стоял у истоков зарождения и создания специализированного отделения для лечения больных острым инфарктом миокарда с палатой интенсивного наблюдения, последующей разработки и внедрения системы поэтапного лечения больных острым инфарктом миокарда. М.Я. Руда принимал активное участие в первых курсах ВОЗ, посвященных принципам работы созданных палат интенсивного наблюдения для коронарных больных и новых подходов к лечению ИМ, осложненного опасными для жизни аритмиями и кардиогенным шоком. М.Я. Руда является одним из авторов успешного внутрикоронарного введения тромболитика (фибринолизина) больному с инфарктом миокарда в 1975 г., что было выполнено впервые в мире и признано важнейшим вкладом отечественной медицины в мировую кардиологию.



М.Я. Руда одним из первых в СССР и РФ исследовал и внедрял в клиническую практику новые технологии для лечения тяжелых осложнений ОИМ — отека легких и кардиогенного шока, проводил изучение нарушений проводимости сердца с разработкой прогноза и тактики лечения при различных вариантах поперечных внутрисердечных блокад при остром ИМ. М.Я. Руда предложены и доказаны преимущества введения тромболитиков при ИМ на догоспитальном этапе; исследованы и

внедрены в клиническую практику такие отечественные препараты, как проурокиназа, блокатор гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов монафрам и др. За исследование эффективности антиаритмического препарата нибентан М.Я. Руда в составе коллектива авторов был удостоен Государственной премии РФ.

Не существует ни одного раздела неотложной кардиологии, в которой бы Михаил Яковлевич не оставил свой след, и перечень его приоритетов и достижений можно было бы продолжать бесконечно долго.

М.Я. Руда автор более 400 научных работ и монографий, под его руководством защищено 7 докторских и 32 кандидатских диссертаций.

На протяжении последних лет значительное количество времени и сил М.Я. Руда отдавал Обществу специалистов по неотложной кардиологии, являясь Председателем правления и Почетным Президентом Общества, Главным редактором журнала «Неотложная кардиология». Под его руководством подготовлены современные Национальные рекомендации по ОКС, многократно проводились обучающие школы по неотложным состояниям в кардиологии для кардиологов и врачей общей практики. По книгам и лекциям Михаила Яковлевича училось и воспитывалось не одно поколение студентов, врачей и кардиологов.

Михаил Яковлевич относился к созвездию отечественных ученых мирового масштаба, являлся профессионалом высочайшего уровня, обладал глубокой и всесторонней эрудицией — его мнение и авторитет как клинициста и ученого имели колоссальное значение и вес в мировом кардиологическом сообществе, у коллег и пациентов, для всех нас.

Память о Михаиле Яковлевиче Руда навсегда останется в сердцах друзей, коллег и близких.

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ 2019 г.

Information, schedule of scientific activities

IV ВСЕРОССИЙСКИЙ САММИТ ПО КОРОНАРНЫМ ОСЛОЖНЕНИЯМ «САМКО 2019»

Россия, Москва
1—2 марта
Сайт мероприятия samkosammit.ru

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ»

Калуга, Россия
5—6 марта
Сайт мероприятия gipertonik.ru

XV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ – 2019»

Москва, Россия
13 — 14 марта
Сайт мероприятия gipertonik.ru

ЕЖЕГОДНОЕ ЗАСЕДАНИЕ АМЕРИКАНСКОГО КОЛЛЕДЖА КАРДИОЛОГОВ (ACC 2019 ANNUAL MEETING)

Новый Орлеан, США
16—18 марта
Сайт мероприятия accscientificsession.acc.org

4-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ И АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ (ФАКТ)

Москва, Россия
21 — 23 марта
Сайт мероприятия anticoagulants.ru

XXVI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

Москва, Россия
8—11 апреля
Сайт мероприятия chelovekilekarstvo.ru/conf2019

ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИИ 2019 (EUOPREVENT 2019)

Лиссабон, Португалия
11—13 апреля
Сайт мероприятия escardio.org

VII ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

Узбекистан, Ташкент
17—18 мая
Сайт мероприятия eurasian.cardioweb.ru

XIII РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ»

Нижний Новгород, Россия
21—22 мая
Сайт мероприятия scardio.ru

ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (HEART FAILURE CONGRESS 2019)

Афины, Греция
25—28 мая
Сайт мероприятия escardio.org

**87 КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА
(EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY 87TH CONGRESS)**

Маастрихт, Голландия
26—29 мая
Сайт мероприятия eas2019.com

**ЮБИЛЕЙНАЯ ЕЖЕГОДНАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ,
ОРГАНИЗОВАННАЯ КО ДНЮ 90-ЛЕТИЯ ПОЧЕТНОГО ДИРЕКТОРА ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ, АКАДЕМИКА
ЕВГЕНИЯ ИВАНОВИЧА ЧАЗОВА «СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ: БАЗОВЫЕ ПРИНЦИПЫ И ПРОГРЕСС.»**

Москва, Россия
5—7 июня
Сайт мероприятия cardioweb.ru

КОНГРЕСС ПО ВИЗУАЛИЗАЦИИ PARIS-ECHO IMAGING 2019

Париж, Франция
12—14 июня
Сайт мероприятия escardio.org

ЛЕТНЯЯ ШКОЛА ПО ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ НАУКЕ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ

София-Антиполис, Франция
16—20 июня
Сайт мероприятия scardio.ru

**ЕЖЕГОДНОЕ ЗАСЕДАНИЕ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
(EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION ANNUAL MEETING)**

Милан, Италия
21—24 июня
Сайт мероприятия eshonline.org

КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (ESC CONGRESS)

Франция, Париж
31 августа — 4 сентября
Сайт мероприятия escardio.org

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

Екатеринбург, Россия
24—26 сентября
Сайт мероприятия scardio.ru

**XII ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ «ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ – 2019» ПОСВЯЩЕННЫЙ
120-И ЛЕТИЮ А.Л. МЯСНИКОВА.**

Москва, Россия
6—8 ноября
Сайт мероприятия cardioweb.ru

**НАУЧНАЯ СЕССИЯ АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ СЕРДЦА (AMERICAN HEART ASSOCIATION'S
SCIENTIFIC SESSIONS)**

Филадельфия, США
16—18 ноября
Сайт мероприятия professional.heart.org

VI ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Москва, Россия
10—11 декабря
Сайт мероприятия gipertonik.ru

ПРАВИЛА

ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

Полную версию правил для авторов с примерами оформления списка литературы можно найти по адресу:
<https://www.cochrane.ru/>

Журнал «Кардиологический вестник» входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных, в соответствии с требованиями которых авторы должны соблюдать следующие правила.

1. Редакционная этика и конфликт интересов. Оригинальная статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Нельзя направлять в редакцию работы, опубликованные или ранее направленные для публикации в иных изданиях.

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления.

Информированное согласие. Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера истории болезни на фотографиях при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал (дали) на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

Права человека и животных. Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

2. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой регистрации статьи считается время поступления окончательного (перерабо-

танного в соответствии с замечаниями редколлегии или рецензента) варианта статьи.

3. Плата за публикацию рукописей не взимается.

4. Отправка статей осуществляется через сайт электронной редакции <https://www.cochrane.ru>. Для отправки статьи через электронную редакцию требуется подготовить следующие файлы:

— весь текстовый материал статьи (рисунки и таблицы с подписями, сведения о каждом авторе, участие авторов) одним файлом в формате Microsoft Word (файл doc, docx, rtf);

— рисунки отдельными файлами (все рисунки одной архивной папкой zip или rar);

— отсканированную форму направления с визой руководителя (файл pdf).

Перед отправкой статьи в связи с необходимостью сбора полных и корректных метаданных:

1) **Обязательно** указывать идентификатор **ORCID** для автора, который подает статью, и желательно — для каждого автора статьи.

2) Верификация англоязычных названий учреждений. Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>

5. Требования к рисункам. Иллюстрации в тексте должны быть пронумерованы и иметь подрисуночные подписи. В тексте на рисунки должны быть ссылки. Нумерация рисунков сквозная. Рисунки прикладываются отдельными файлами в формате TIFF, JPEG или PNG. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами Microsoft Office (в программах WORD, POWER POINT), прикладываются файлом соответствующего формата (файлы doc, docx, ppt). Каждый файл назван по номеру рисунка (например: Рис. 1, Рис. 2а, Рис. 2б и т.д.). Для отправки через систему электронной редакции все файлы рисунков объединяются в одну архивную папку **zip** или **rar**.

Кроме этого, подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе в конце статьи. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. Недопустимо нанесение средствами MS WORD каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки. В подпи-

ся к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение. Все иллюстрации должны быть высокого качества. Фотографии должны иметь достаточное разрешение (>300 dpi), а цифровые и буквенные обозначения должны хорошо читаться при том размере, в котором иллюстрация будет напечатана в журнале. Если в рукописи приводятся рисунки, ранее опубликованные в других изданиях (даже если их элементы переведены с иностранного на русский язык), автор обязан предоставить в редакцию разрешение правообладателя на публикацию данного изображения в журнале «Кардиологический вестник», в противном случае это будет считаться плагиатом.

6. Требования к тексту статьи. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размер шрифта 14, с 1,5 интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле — 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

Объем статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений — 3 страниц.

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 3) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) полный адрес учреждения, город, почтовый индекс, страну; 5) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

Данный блок информации должен быть представлен как на русском, так и на английском языке. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BSI (British Standards Institution). На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов). Для корреспонденции указать координаты ответственного автора (звание, должность, место работы, адрес электронной почты; номер мобильного телефона для редакции).

Дальнейший план построения оригинальных статей должен быть следующим: 1) резюме (250—300 слов, на русском и английском языках); 2) ключевые слова (3—10 слов, на русском и английском языках); 3) краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи; 4) цель настоящего исследования; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) выводы по пунктам или заключение; 9) список литературы. Рукопись может сопровождать словарь терминов (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении).

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Дозы лекарственных средств, единицы измере-

ния и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.

7. Оформление таблиц: необходимо обозначить номер таблицы и ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и обязательно должны быть обработаны статистически. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

8. Библиографические списки составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии АМА (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать, помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Недопустимо сокращать название статьи.

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и соответственно должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

Единственно правильное оформление ссылки DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для выгрузки в международные индексы цитирования

Журнальные статьи: Открыть квадратные скобки и далее: Фамилии и инициалы всех авторов в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита), а название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации в стандарте BSI (автоматическое транслитерация в стандарте BSI производится на страничке <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания за квадратными скобками помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

Пример:

Статьи:

1. Медведев Б.И., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):4-8. [Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(1):4-8. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rosakush20151514-8>

Книги:

1. Гиляревский С.Р. *Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению*. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevskii SR. *Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. М.: Media Sfera; 2008. (In Russ.)].

Часть книги:

1. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Медиа Сфера; 2007:11-33. [Infeksii, peredavaemye polovym putem. Pod red. Akovbyana VA, Prokhorenkova VI, Sokolovskogo EV. М.: Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.)].