

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Юбилейный номер, посвященный 75-летию
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

№2, 2020

Том XV



**ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России
Издательство «Медиа-Сервис»**

«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.

ООО «Медиа-Сервис»:

111116, г. Москва, ул. Энергетическая, д. 16, корп. 2, эт. 1, пом. 67, комн. 1.
vashagazeta.com.
Тел.: +7 (495) 988-18-06
E-mail: ask@vashagazeta.com

Адрес редакции:

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

Адрес для подачи статей

vestnik@cardioweb.ru

Сотрудники редакции:

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

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 30.04.2020

Отпечатано в типографии: «Юнион Принт»,
603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2.

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том XV

№2·2020

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.А. Бойцов (Москва, Россия), чл.-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), профессор, д. м. н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
А.С. Галявич (Казань, Россия), чл.-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), чл.-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. Тершенко (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), чл.-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, Беларусь), 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. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа-Сервис».

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

Russian Cardiology Bulletin
№2' 2020
Vol. XV

Journal is indexed in RSCI (Russian Science Citation Index), Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI), Ulrich's

Periodicals Directory, Google Scholar. MEDIA-SERVICE Publishing Group:
Energeticheskaya st. 16/2, Moscow
111116, Russia
vashgazeta.com.
Tel.: +7 (495) 988-18-06
E-mail: ask@vashgazeta.com

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. 15

№2· 2020

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).

ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ	04	FRONT-PAGE ARTICLE
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 75 лет – история Кардиоцентра		75 years of National Medical Research Center of Cardiology – History of the Center of Cardiology
<i>С.А. Бойцов, Ф.Н. Палеев</i>	13	<i>S.A. Boytsov, F.N. Paleev</i>
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 75 лет – Кардиоцентр сегодня		75 years of National Medical Research Center of Cardiology – Center of Cardiology today
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	19	REVIEW ARTICLES
<i>Т.Э. Имаев, А.Е. Комлев, И.В. Кучин, Р.С. Акчурин</i>		<i>T.E. Imaev, A.E. Komlev, I.V. Kuchin, R.S. Akchurin</i>
Транскатетерные методы лечения патологии митрального клапана: современное состояние проблемы. Часть 2		Transcatheter methods of treatment for mitral valve disease: the current state of problem
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	24	ORIGINAL ARTICLES
<i>В.Л. Лакомкин, И.М. Студнева, А.А. Абрамов, А.В. Просвирина, О.М. Веселова, Е.В. Лукошкова, О.И. Писаренко, В.И. Капелько</i>		<i>V.L. Lakomkin, I.M., Studneva, A.A. Abramov, A.V. Prosvirnin, O.M. Veselova, E.V. Lukoshkova, O.I. Pisarenko, V.I. Kapelko</i>
Митохондриальный антиоксидант пластомитин изменяет энергетический статус и предотвращает развитие систолической дисфункции при доxorубициновой кардиомиопатии		Mitochondrial antioxidant plastomitin alters the myocardial energy state and prevented the development of systolic dysfunction in doxorubicin-induced cardiomyopathy
<i>С.С. Недосеев, В.К. Борзенков, А.П. Леготин</i>	31	<i>S.S. Nedoseev, V.K. Borzenkov, A.P. Legotin</i>
Госпитальные результаты каротидной эндартерэктомии у пациентов со стенозами сонных артерий различной локализации		Hospital results of carotid endarterectomy in patients with carotid artery stenosis of different localization
<i>Т.А. Сахнова, Е.В. Блинова, Г.В. Рябыкина, А.А. Белевская, Е.С. Юрасова, О.В. Родненков, Т.В. Мартынюк, М.А. Саидова</i>	37	<i>T.A. Sakhnova, E.V. Blinova, G.V. Ryabykina, A.A. Belevskaya, E.S. Yurasova, O.V. Rodnenkov, T.V. Martyniuk, M.A. Saidova</i>
Тип комплекса QRS как показатель тяжести поражения сердца у больных легочной гипертензией		Type of QRS complex as an indicator of the severity of heart damage in patients with pulmonary hypertension
<i>Е.Н. Кривошеева, Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко, О.А. Землянская, А.Н. Самко</i>	46	<i>E.N. Krivosheeva, E.S. Kropacheva, E.P. Panchenko, O.A. Zemljanskaya, A.N. Samko</i>
Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов и варфарина у больных фибрилляцией предсердий в составе многокомпонентной анти тромботической терапии		Efficacy and safety of direct oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation patients as part of multicomponent antithrombotic therapy
<i>М.Д. Смирнова, Т.В. Фофанова, О.Н. Свирида, О.Н. Бланкова, Ф.Т. Агеев</i>	57	<i>M.D. Smirnova, T.V. Fofanova, O.N. Svirida, O.N. Blankova, F.T. Ageev</i>
Психологический статус больных и развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с низким и умеренным риском по данным десятилетнего наблюдения		Psychological status of patients and development of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension with low and moderate risk by data of ten-year observation
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	63	PRACTICAL GUIDELINES OF NATIONAL
НМИЦ КАРДИОЛОГИИ		CARDIOLOGY RESEARCH CENTER
<i>Е.П. Панченко, А.Л. Комаров, Е.С. Кропачева, А.Б. Добровольский</i>		<i>E.P. Panchenko, A.L. Komarov, E.S. Kropacheva, A.B. Dobrovolsky</i>
Протокол ведения пациентов, нуждающихся в длительном приеме анти тромботической терапии, при инвазивных вмешательствах		Protocol of patient treatment undergoing invasive procedures and requiring long-term antitrombotic treatment
ЮБИЛЕЙ	78	ANNIVERSARY
Сергей Николаевич Терещенко. К 60-летию со дня рождения		To the 60th anniversary of S.N. Tereschenko
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	80	INSTRUCTION FOR AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 75 лет — история Кардиоцентра

75 years of National Medical Research Center of Cardiology — History of the Center of Cardiology

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России) в этом году отмечает юбилей — 75-летие со дня основания. История ФГБУ «НМИЦ кардиологии» неразрывно связана с историей становления и развития кардиологии и медицинской науки в нашей стране и в мире, все эти годы находившейся на передовых рубежах фундаментальных и прикладных научных исследований, разработки оригинальных высокоэффективных лекарственных препаратов, имевших мировое признание уникальных инновационных диагностических, терапевтических и хирургических технологий, создания кардиологической службы в СССР и России, являвшегося кузницей высококвалифицированных кадров и специалистов в области фундаментальной и клинической медицины мирового уровня.

Кардиоцентр является уникальным научным учреждением, одним из первых в мире реализовавшим на практике в организации своей структуры и деятельности принцип трансляционной медицины, объединившим в одном комплексе в рамках одного учреждения Институты клинической и экспериментальной кардиологии, Институт подготовки и развития кадров высшей квалификации и Экспериментальное производство медико-биологических препаратов.

Деятельность ФГБУ «НМИЦ кардиологии» началась в апреле 1945 года с НИИ экспериментальной и клинической терапии Академии медицинских наук (АМН) СССР. Решение об организации института было принято в декабре 1944 года на учредительной сессии вновь созданной АМН СССР, на которой помимо устава был утвержден перечень вновь создаваемых академических учреждений. Возглавил Институт экспериментальной и клинической терапии АМН СССР Владимир Филиппович Зеленин — известный терапевт, академик АМН СССР (академик — секретарь отделения клинической медицины), заслуженный деятель науки.

В самом начале своей истории Институт экспериментальной и клинической терапии располагался в разных лечебных учреждениях, что требовало постоянно решать бесконечные административно-хозяйственные вопросы, порождая многочисленные сложности в создании единой научно-исследовательской программы, кадровые проблемы по укомплектованию штата научных сотрудников.

Основная работа велась на базе гастроэнтерологического отделения Боткинской больницы. Кардиологическую направленность работы Института терапии в значительной степени приобрели благодаря научным интересам В.Ф. Зеленина, которые в первую очередь были связаны с проблемами сердечно-сосудистой патологии, изучением стенокардии («грудной жабы»), электрокардиографической диагностикой и разработкой широко известных и на протяжении многих лет повсеместно используемых в СССР капель Зеленина.

Положение изменилось значительно в октябре 1947 года, когда в результате предпринятых поистине героических усилий В.Ф. Зеленина институт получил первое автономное здание в свое распоряжение — 3-й корпус больницы им. Н.А. Семашко в Замоскворечье — небольшой двухэтажный корпус старой постройки (бывшая Гурьевская богадельня) на Большой Серпуховской улице, на «Шипке». После проведенного в сжатые сроки ремонта в конце 1947 года клиника приняла первых больных.

Период руководства В.Ф. Зеленина Институтом терапии был ограничен тремя годами и не оставил большого следа в истории медицинской науки. Однако именно им были решены практически все организационные вопросы, и к моменту его ухода Институт экспериментальной и клинической терапии представлял из себя уже вполне работоспособное научно-исследовательское учреждение с собственной клиникой, что потребовало от Владимира Филипповича затрат поистине героических усилий, энергии и здоровья. В результате В.Ф. Зеленин принимает непростое для себя решение и оставляет пост директора института, так же как и работу в президиуме АМН СССР.

В знаменитом во всем мире рижском Музее истории медицины имени П. Страдыня хранится книга «Гипертоническая болезнь», преподнесенная В.Ф. Зеленину А.Л. Мясниковым со словами посвящения: «Эта книга не была бы написана, если бы Вы не положили начало нашему с Вами Институту».

Новый этап становления Института экспериментальной и клинической терапии начинается в 1948 году с приходом на пост нового директора — действительного члена АМН СССР, д. м. н., профессора Александра Леонидовича Мясникова — относительно молодого, но уже известного и талантливого ученого, блестящего клинициста, ученика двух выдающихся

терапевтов страны — представителя московской медицинской школы профессора Д.Д. Плетнева и ленинградской медицинской школы академика АМН СССР Григория Федоровича Ланга. Одним из первых распоряжений А.Л. Мясникова на посту директора стал приказ №228 от 29 сентября 1948 года, согласно которому Институт экспериментальной и клинической терапии АМН СССР был переименован в Институт терапии АМН СССР.

Под руководством академика АМН А.Л. Мясникова институт стал ведущим учреждением в стране, разрабатывающим проблемы сердечно-сосудистой патологии. Большинство работ были приоритетными для СССР и велись на уровне мировых стандартов. Основные научные направления Института терапии первоначально были сконцентрированы на изучении гипертонии, а впоследствии — атеросклероза и роли коронарного тромбоза в развитии инфаркта миокарда.

В архивных материалах Кардиоцентра сохранилась стенограмма первой ежегодной научной сессии по вопросу патогенеза гипертонической болезни от 11 декабря 1948 года, в которой зафиксированы слова А.Л. Мясникова: «В настоящее время Институт терапии, по постановлению соответствующих организаций, будет занят разработкой одной проблемы — гипертонической болезни, ее происхождения и лечения... В будущем 1949 году гипертоническая болезнь будет единственной научной проблемой, которая будет разрабатываться институтом во всех его лабораториях, причем комплексно, одновременно в клинике, в патофизиологической лаборатории, в биохимической лаборатории, с точки зрения патоморфологической, с участием ученых фармакологов... Три частных проблемы стоят перед нами. Первая — это вопрос о происхождении гипертонической болезни... Второе направление научных исследований Института терапии относится, конечно, к вопросам терапии. В конце концов, это окончательная, основная цель, к которой должны стремиться все наши поиски, все наши усилия... Наконец, третье основное научно-исследовательское направление в работе нашего института будет заключаться в изучении проблемы взаимоотношений гипертонии, атеросклероза и коронарной недостаточности...»

Ограничение круга изучаемых проблем было связано со штатными возможностями и размерами Института терапии. В институте функционировало лишь два клинических отделения (руководители — профессора К.Н. Замыслова и Н.А. Ратнер) с 80 койками для больных, ориентированных на изучение проблемы гипертонической болезни и симптоматических форм артериальной гипертонии.

Несмотря на ограниченные возможности Института терапии А.Л. Мясников расширил круг исследований, понимая научную и практическую значимость изучения атеросклероза и проблемы инфаркта миокарда. С этой целью последовательно были соз-

даны патоморфологическая группа, руководить которой было предложено доктору медицинских наук, ученику известного патолога И.В. Давыдовского Анатолию Михайловичу Вихерту, и группа по изучению механизмов возникновения коронарного тромбоза и методов его лечения, руководство которой было предложено ученику А.Л. Мясникова Евгению Ивановичу Чазову. Параллельно А.Л. Мясниковым активно разрабатывался вопрос патогенеза некроза миокарда (И.К. Шхвацабая, Н.Н. Кипшидзе).

Практически одновременно значительно расширяется биохимическая лаборатория, в которой проводились исследования по изучению белкового обмена и роли липопротеидов в развитии атеросклероза (руководитель — проф. М.Г. Крицман, впоследствии проф. М.В. Бавина), и создается новая патофизиологическая лаборатория, на руководство которой А.Л. Мясников первоначально приглашает академика АМН СССР Василия Васильевича Парина, а после его ухода на должность директора Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР (в последующем — Института медико-биологических проблем МЗ СССР) в 1956 году лабораторию патофизиологии возглавил профессор Московского государственного университета (МГУ) Михаил Георгиевич Удельнов. Назначение М.Г. Удельнова на эту должность стимулировало изучение физиологии и патофизиологии системы кровообращения, а также способствовало установлению тесного научного сотрудничества с главным университетом страны, продолжающегося и в настоящее время.

Дальнейшее развитие клинических и фундаментальных исследований института в значительной мере сдерживалось скромными возможностями площадей на «Щипке». В этой связи передача Институту терапии летом-осенью 1959 года реконструированного здания ликвидированного Н.С. Хрущевым Министерства судостроительной промышленности в самом центре Москвы — Петроверигском переулке, рядом с улицей Богдана Хмельницкого — открывало широкие перспективы в создании новых клинических отделений и экспериментальных лабораторий.

После здания на «Щипке» все было иным: холлы с высокими потолками, широкие коридоры, большие лабораторные комнаты, виварий, своя аудитория на 400 мест — Институт терапии приобрел важные формальные черты и стал научно-исследовательским учреждением, в котором можно было разворачивать работу на самом высоком мировом уровне.

Наступил период интенсивного изучения проблемы инфаркта миокарда. Необходимо было сломать устоявшуюся систему, ликвидировать инструкции по организации лечения больных с инфарктом миокарда полным покоем, разработать и создать абсолютно новые принципы лечения больных с этой патологией, основанные на как можно более ранней госпитализации больных в специализированное отделение бригадами скорой помощи. А.Л. Мясников

без колебаний оценил значимость этого предложения и всецело поддержал инициативу Е.И. Чазова в создании новой системы лечения инфаркта миокарда.

В Институте терапии была создана специальная лаборатория экспериментального инфаркта миокарда (руководитель М.Е. Райскина), а в 1963 году впервые в стране и одним из первых в мире было открыто специализированное отделение для лечения больных острым инфарктом миокарда с палатой интенсивного наблюдения (Е.И. Чазов, А.П. Зыско и М.Я. Руда), ставшее образцом для организации подобных отделений в масштабах всей страны и за рубежом, что явилось колоссальным вкладом в развитие кардиологической службы в СССР и в мире.

В последующем в институте была разработана и внедрена одна из первых в мировой практике система поэтапного лечения больных острым инфарктом миокарда: специализированная бригада скорой медицинской помощи (догоспитальный этап) — блок интенсивной терапии — кардиологическое отделение — реабилитационные подразделения для больных инфарктом миокарда в стационарах и санаториях. Ломались и пересматривались подходы и сроки активизации больных и длительности пребывания их в стационаре, разрабатывались основы физической и психологической реабилитации на стационарном и санаторном этапах (Д.М. Аронов, Л.Ф. Николаева и сотрудники). Учитывая актуальность проблемы, ее социальную значимость, в 1968 году в Институте кардиологии АМН СССР было организовано отделение реабилитации во главе с профессором Р.М. Ахрем-Ахремовичем. В 1969 году «За разработку и внедрение в практику системы лечения больных инфарктом миокарда» Е.И. Чазову была присуждена Государственная премия СССР.

Параллельно с разработкой основ организации лечения больных ОИМ произошло создание принципиально нового метода — тромболитической терапии. 5 октября 1961 года является датой фактического рождения этого нового направления в истории отечественной медицины, имевшего место в стенах Института терапии АМН СССР. Именно в этот день впервые Е.И. Чазов, предварительно испытав безопасность полной дозы препарата на себе, вместе с коллегами успешно применил созданный в рекордные сроки отечественный фибринолизин (МГУ — Г.В. Андреевко, Б.А. Кудряшов) для лечения артериальной эмболии сосудов правой голени у больного ОИМ недельной давности, осложненным фибрилляцией предсердий. Впоследствии, в 1967 году, за монографию «Тромбозы и эмболии в клинике внутренних болезней» Е.И. Чазов был удостоен премии им. С.П. Боткина АМН СССР.

Так же успешно, но уже после внедрения в практику метода селективной коронарной ангиографии (А.В. Мазаев), в институте была решена задача по введению препарата целенаправленно в коронар-

ные артерии больному ОИМ. Проведенные с этой целью первоначально экспериментальные исследования показали эффективность применения метода синхронизированного с сердечным циклом введения тромболитика в корень аорты (А.В. Трубецкой, Я.С. Овруцкий, М.Я. Руда, Е.И. Чазов). 5 июня 1975 года в отделе неотложной кардиологии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова впервые в мире было проведено успешное интракоронарное лечение — введение тромболитика (фибринолизина с гепарином) больному с ОИМ (Chazov E.I., Matveeva L.S., Mazaev A.V., Sargin K.E., Sadovskaia G.V., Ruda M.I. Intracoronary administration of fibrinolysin in acute myocardial infarct. Ter Arkh. 1976;48:8–19). Это достижение включено в первую десятку основных достижений мировой кардиологии XX века (The History of Cardiology, 1994), поскольку таким образом была окончательно доказана тромботическая природа инфаркта миокарда и определен наиболее оптимальный способ его лечения.

Последующие работы, проведенные в Кардиологическом центре в этом направлении (В.Н. Смирнов, В.П. Торчилин, Е.И. Чазов), привели к созданию, производству и внедрению в клиническую практику стрептодеказы (иммобилизованного тромболитического фермента для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, Ленинская премия 1982 года), а впоследствии, уже с применением генно-инженерной технологии, современного тромболитического препарата нового, 3-го поколения — проурокиназы (Р.Ш. Бибилашвили).

9 ноября 1965 года произошло трагическое событие — скоропостижно скончался Александр Леонидович Мясников. В 1966 году Институт терапии был переименован в НИИ терапии им. А.Л. Мясникова, а в 1967 году — в Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Результаты многолетней работы А.Л. Мясникова и сотрудников Института терапии легли в основу его трех фундаментальных монографий: «Гипертоническая болезнь» (1954), «Атеросклероз» (1960 — А.Л. Мясников награжден премией С.П. Боткина), «Гипертоническая болезнь и атеросклероз» (1965), которые подытожили его вклад в проблему. Им была развита концепция Г.Ф. Ланга о неврогенной природе гипертонической болезни, разработаны вопросы патогенеза и классификации атеросклероза, оригинально поставлена проблема взаимоотношений атеросклероза и гипертонической болезни, сформулированы представления о коронарогенных и некоронарогенных некрозах миокарда, об основных этиологических и патогенетических факторах коронарной недостаточности.

В этих трудах А.Л. Мясниковым была выдвинута передовая для своего времени идея об общности «естественной истории» происхождения атеросклероза и гипертонической болезни, но не их тождественности. В предисловии к своей последней

монографии Александр Леонидович написал: «Гипертоническая болезнь, атеросклероз и связанная с ними коронарная недостаточность — вот суровая триада болезней, в наибольшей мере поражающих современное человечество. Именно они уносят преждевременно миллионы жизней и мешают жить и работать людям в расцвете сил. Именно они ускоряют наступление старости».

В трудах А.Л. Мясникова и руководимого им коллектива Института терапии в тот период времени были заложены научные основы профилактики гипертонической болезни и ишемической болезни сердца, предложены новые формы организации кардиологической службы в стране.

А.Л. Мясниковым была создана знаменитая школа выдающихся ученых-клиницистов, последователей Александра Леонидовича, получивших мировое признание: академики РАН Е.И. Чазов и Н.Р. Палеев; академики АМН СССР И.К. Шхвацабая, Н.Н. Кипшидзе; член-корреспондент АМН СССР Н.М. Мухарямов; академик АН Таджикистана Х. Мансуров; профессора Л.С. Матвеева, Н.А. Ратнер, А.В. Виноградов, Г.Г. Арабидзе, Л.Ф. Николаева, В.С. Смоленский и многие другие — именно они продолжили дело своего Учителя, способствовали дальнейшему развитию и преобразованию Института терапии в Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР, ВКНЦ АМН СССР, РКНПК и ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

А.Л. Мясников, как блестящий ученый и организатор, очень много сделал для укрепления международных связей и сотрудничества Института терапии с ведущими кардиологическими центрами США и мира — блистательно представлял советскую медицину в мировом профессиональном сообществе, способствовал признанию заслуг отечественных терапевтов и достижений здравоохранения Советского Союза. Большую роль в развитии советско-американских научных связей сыграла личная дружба А.Л. Мясникова и основателя американской кардиологии профессора П. Уайта.

В знак мирового признания научной и трудовой деятельности 23 апреля 1965 года А.Л. Мясникову — единственному из отечественных ученых — была вручена высшая премия Международного кардиологического общества «Золотой стетоскоп».

Вот как описывал это знаменательное событие сам А.Л. Мясников в своих мемуарах: «... обо мне говорил профессор Лукл из Чехословакии. Он сказал не только о моих трудах, но и о нейрогенном направлении в кардиологии, которое я успешно развиваю, что является моим крупным оригинальным вкладом в мировую науку, о том, что я обладаю богатством идей при блестящей способности к их синтезу, наконец о том, что я являюсь олицетворением связи между медицинской наукой Востока и Запада. Он так лестно и проникновенно меня охарактеризовал (конечно, с неизбежной для подобных случаев гипертрофией), что ничего по-

добного мне о себе никогда не приходилось слышать (или читать) ранее. Получив из рук Бэра золотой стетоскоп, я шутки ради стал выслушивать через рубашку сердце Пола Уайта, что было встречено бурными аплодисментами (некий символ — русский и американец, сердце); в ответном слове я как раз говорил о символическом значении премии, о значении науки вообще и, в частности, кардиологии в объединении народов и т. п. — на весьма неважном английском языке, что не помешало потом всем расхваливать мою речь... Итак, я попал в число четырех виднейших кардиологов мира — и притом старейших (впрочем, одно утешение: среди них я самый молодой, на 15 лет моложе других)».

После ухода из жизни А.Л. Мясникова, фактически с 1965 по 2014 год, Кардиоцентр возглавлял его ученик, профессор, а впоследствии академик РАН Е.И. Чазов, который по настоящее время остается почетным директором ФГБУ «НМИЦ кардиологии». В этот период Кардиоцентр становится передовым лечебно-диагностическим учреждением и координатором научных исследований по кардиологии в СССР и России, а также окончательно завоевывает признание зарубежных коллег, которые считают его эксклюзивным по значимости и размаху научной и лечебной деятельности (журнал *Circulation*, 2008 год).

В 70-х годах Е.И. Чазов приступает к реализации одного из самых важных проектов своей жизни — созданию не имевшего мировых аналогов единого кардиологического комплекса, состоящего из институтов клинической, экспериментальной и профилактической кардиологии, а также собственного экспериментального производства, позволяющего воплотить самые смелые идеи — от фундаментальных и клинических исследований до разработки и внедрения в клиническую практику лекарственных препаратов. По сути, Е.И. Чазову уже в те годы удалось опередить время и создать признанный сегодня мировым сообществом инновационный принцип трансляционной медицины.

5 августа 1971 года является ключевой датой в истории создания Кардиологического центра — Постановлением ЦК КПСС и Совета Министров СССР №543 было принято решение о строительстве на северо-западе Москвы Всесоюзного кардиологического научного центра (ВКНЦ) на средства, полученные от проведения в 1971 году Всесоюзного коммунистического субботника.

На первом этапе в декабре 1975 года НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР был преобразован во Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР (ВКНЦ АМН СССР), который переехал в новые корпуса в 1982 году во время проведения в Москве IX Всемирного конгресса кардиологов, собравшего более 6 тыс. делегатов из 40 стран мира и подтвердившего высочайший авторитет отечественной кардиологической науки. Сотрудники ВКНЦ принимали самое активное участие в организации и проведении этого всемирного конгресса.

Одними из первых посетили построенный Кардиологический центр зарубежные коллеги и друзья Евгения Ивановича, ведущие ученые-кардиологи с мировым именем, участвовавшие в работе IX Всемирного конгресса кардиологов, — Б. Лаун, Ю. Браунвальд, Д. Стаммлер и другие, которые отмечали высокий медицинский и научный потенциал Кардиологического центра, отсутствие его аналогов в мире, о чем впоследствии было подробно написано в журнале *Time* в статье «Город кардиологии под Москвой».

В состав ВКНЦ АМН СССР в то время вошли три института: Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова (директор И.К. Шхвацабая, впоследствии В.В. Кухарчук, Ю.Н. Беленков, Ю.А. Карпов, И.Е. Чазова, в настоящее время С.А. Бойцов), Институт экспериментальной кардиологии (директор В.Н. Смирнов, впоследствии В.П. Ширинский, С.Н. Терещенко, в настоящее время Е.В. Парфенова) и Институт профилактической кардиологии (директор Оганов Р.Г.). Окончательно задуманный проект по созданию головного кардиологического учреждения страны был реализован в 1987 году после открытия собственного экспериментального производства медико-биологических препаратов, разрабатываемых в лабораториях Кардиологического центра. Создание такого мощного научного центра предопределило как дальнейшее успешное проведение и разработку клинических и фундаментальных исследований, так и развитие профилактического направления в советской кардиологии.

Для успешной реализации проекта по созданию этого передового Центра кардиологии необходимо было на протяжении многих лет закладывать фундамент научной базы, создавать соответствующую инфраструктуру, готовить научные кадры.

Открытию Института экспериментальной кардиологии предшествовало создание в 70-х годах прошлого века целого ряда лабораторий. В 1973 году Е.И. Чазов принял решение об организации лаборатории метаболизма в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова и пригласил возглавить ее В.Н. Смирнова, в настоящее время академика РАН — выпускника Ленинградского университета, специализировавшегося на биохимии, энергичного и талантливого ученого, отличавшегося организаторскими и лидерскими качествами, которые позволили ему привлечь во вновь создаваемые лаборатории молодых ученых, а в дальнейшем возглавить Институт экспериментальной кардиологии, принести Кардиоцентру государственные награды СССР и всемирное признание.

В последующем для стимуляции развития физиологических исследований была преобразована существовавшая со времен Института терапии лаборатория физиологии, и начиная с 1976 года из нее вышли три самостоятельных подразделения: лаборатория электрофизиологии сердца (руководитель — профес-

сор, впоследствии академик РАН Л.В. Розенштраух), лаборатория физиологии кровообращения (руководитель — профессор В.М. Хаютин) и лаборатория физиологии сердца (руководитель — профессор В.И. Капелько), составившие наряду с лабораторией метаболизма ядро зарождавшегося Института экспериментальной кардиологии, открытого в 1981 году. На сегодняшний день в ИЭК под руководством члена-корреспондента РАН Е.В. Парфеновой успешно работает уже 22 лаборатории, охватывающие различные разделы кардиологии, физиологии и биохимии.

Е.И. Чазов и ВКНЦ АМН СССР стояли у истоков разработки и создания профилактической службы в СССР, что предусматривало создание научных основ организации работы учреждений и структур профилактики и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний, широкое внедрение этой практики в первичное звено здравоохранения и строительство целой сети новых уникальных клиничко-поликлинических и санаторных комплексов, центров реабилитации.

Основой для становления и развития работы открытого в 1975 году в составе ВКНЦ АМН СССР отдела профилактической кардиологии стали результаты исследований лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, созданной в Институте кардиологии в 1967 году. В исследованиях большое внимание уделялось изучению факторов риска развития ИБС. Вновь созданный отдел профилактической кардиологии продолжил эпидемиологические исследования и работы по изучению основ профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (руководитель И.С. Глазунов, впоследствии Л.В. Чазова). В итоге «За разработку научно-организационных основ профилактики и диспансеризации» Е.И. Чазову в 1976 году была присуждена Государственная премия СССР, а в 1981 году отдел профилактической кардиологии, учитывая научную и социальную значимость рассматриваемой проблемы, был преобразован в Институт профилактической кардиологии в составе ВКНЦ АМН СССР.

О признании заслуг отечественного здравоохранения и ВКНЦ АМН СССР в разработке вопросов профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и диспансеризации говорит тот факт, что Первая международная конференция по профилактической кардиологии, организатором и президентом которой являлся Е.И. Чазов, была проведена в Москве в июне 1985 года.

В 1988 году институт приобрел самостоятельность и трансформировался в Научно-исследовательский центр профилактической медицины Министерства здравоохранения СССР, что явилось признанием приоритета профилактики и ранней диагностики в снижении смертности населения страны от сердечно-сосудистых заболеваний.

Важнейшим достижением ВКНЦ АМН СССР под руководством Е.И. Чазова явилось приобретение

Центром статуса головного учреждения страны, координатора научных исследований по кардиологии. Была разработана Программа по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями с созданием на базе ВКНЦ координационного совета, в задачи которого входила работа по реализации государственной программы борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Параллельно создавалась кардиологическая служба страны — по инициативе и при поддержке Е.И. Чазова в дополнение к головному учреждению в лице ВКНЦ для реализации программы на местах были открыты институты кардиологии в Ленинграде, Киеве, Минске, Кишиневе, Бишкеке, Ташкенте, Тбилиси, Баку, Ереване, Алма-Ате, Саратове, республиках Прибалтики. Филиалы ВКНЦ также появились в Томске и Тюмени, превратившиеся в дальнейшем в крупнейшие кардиологические центры Сибири. Помимо научных центров была создана сеть республиканских диагностических центров практического здравоохранения, оснащенных самым передовым уникальным оборудованием. В этот период зарубежные специалисты единодушно признали организацию кардиологической службы в России одной из лучших в мире.

Переезд в 1982 году Института клинической и Института экспериментальной кардиологии в новый комплекс из 39 зданий на 3-й Черепковской улице был событием чрезвычайной важности в жизни Кардиоцентра, которое стимулировало развитие передовых научных и клинических направлений, реорганизацию ранее созданных и открытие новых отделов и лабораторий, оснащенных самым современным оборудованием на уровне мировых стандартов.

В 1984 году в Институте клинической кардиологии была создана лаборатория ядерно-магнитного резонанса (в дальнейшем — отдел магнитно-резонансной томографии), в которой проводились новаторские исследования по визуализации сосудов и сердца (С.К. Терновой и сотрудники). В отделе радионуклидных методов исследования (В.Б. Сергиенко и сотрудники), преобразованном из лаборатории радиоизотопных методов исследования (А.А. Крамер), были разработаны новые радиофармпрепараты, позволяющие более эффективно оценивать перфузию и функцию миокарда как до, так и после различных вмешательств на коронарных сосудах. В 1990 году за разработку и внедрение методов получения и клинко-диагностического использования 201-таллия В.Б. Сергиенко и Л.Е. Самойленко были удостоены Государственной премии СССР.

Активно внедрялся только что появившийся в те годы метод баллонной ангиопластики почечных и коронарных артерий (А.П. Савченко, А.Н. Самко, В.В. Кухарчук), разрабатывались и совершенствовались методы эхокардиографической диагностики заболеваний сердца и сосудов, впервые выполненной в нашей стране в 1973 году Ю.Н. Беленковым. В 1989 году за разработку методов эхокардиографической диагностики и контроля состояния сердеч-

но-сосудистой системы и внедрение их в практику здравоохранения Н.М. Мухарлямову, Ю.Н. Беленкову, О.Ю. Атькову была вручена Государственная премия.

В 1984 году открылся отдел кардиохирургии, который возглавил академик РАН Р.С. Акчурин. Отделение быстро набирало опыт в проведении сложнейших операций на открытом сердце и коронарных артериях, его сотрудники проходили длительную стажировку в Хьюстоне, в клинике М. Дебейки. Признанием высочайшего уровня кардиохирургии в Кардиоцентре уже в те годы явилось принятие решения руководством страны о проведении операции аортокоронарного шунтирования первому Президенту РФ Б.Н. Ельцину в стенах Кардиоцентра, которая была с блеском выполнена в крайне непростых условиях 5 ноября 1996 года бригадой хирургов отдела во главе с Р.С. Акчуриным.

Наличие в Центре под одной крышей институтов клинической и экспериментальной кардиологии стимулировало проведение исследований на стыке прикладных и фундаментальных направлений, что обеспечивало самый высокий уровень научных изысканий. Подобного рода работы проводились по проблеме дилатационной кардиомиопатии и сердечной недостаточности (Н.М. Мухарлямов, В.Г. Наумов, В.Ю. Мареев), у больных с наследственными формами атеросклероза разрабатывался метод лечения семейной гиперхолестеринемии (С.Н. Покровский, Г.А. Коновалов), продолжались совместные разработки сотрудниками двух институтов новых оригинальных лекарственных препаратов (антиаритмики, тромболитики, дезагреганты и т.д.). Совместно с учениками и коллегами Г.Г. Арабидзе для дифференциальной диагностики вторичных форм артериальной гипертензии и гипертонической болезни в 80-х годах была предложена и внедрена в клиническую практику поэтапная система обследования больных с использованием неинвазивных ультразвуковых, радиоизотопных, рентгено-компьютерных и магнитно-резонансных методов оценки состояния артерий, почек и надпочечников, что явилось важнейшей научно-практической разработкой своего времени и позволяло более эффективно лечить больных с этой патологией.

Еще одним важным событием середины 80-х годов и своеобразным итогом многолетней работы сотрудников кардиоцентра совместно с Институтом медико-биологических проблем по разработке научной программы медико-биологических исследований и совершенствования медицинского обеспечения в условиях космического полета явился полет в космос сотрудника ВКНЦ О.Ю. Атькова. 247 суток О.Ю. Атьков провел на борту космической станции «Салют-7», выполняя сложные научные исследования, медицинское обследование космонавтов, в том числе с применением отечественного ультразвукового аппарата «Аргумент», разработанного с участием

ученых кардиоцентра. В результате была получена новая научная информация, необходимая для разработки оптимальных режимов труда и отдыха экипажей на долговременных пилотируемых станциях.

Высокий уровень проводимых в ВКНЦ исследований и достижений был признан и неоднократно оценен на самом высоком уровне присуждением сотрудникам институтов клинической и экспериментальной кардиологии многих государственных и международных премий.

Своеобразным рейтингом высокого международного признания и авторитета работ сотрудников Кардиоцентра в кризисные 90-е годы после распада СССР и обнищания общества явилось создание в ведущих научных центрах США и Канады целых лабораторий, костяк которых составляли специалисты в области фундаментальных исследований — выходцы из Кардиоцентра.

Как и для всей страны, для ВКНЦ это был крайне непростой период, связанный с крайне низким финансированием медицинской науки и потерей специалистов высочайшего мирового уровня. ВКНЦ АМН СССР в связи с происшедшими в стране событиями был переименован и стал называться Кардиологическим научным центром АМН, а затем Российским кардиологическим научно-производственным комплексом (РКНПК) МЗ РФ.

Созданная во времена СССР система здравоохранения в условиях отсутствия достаточного финансирования и недостаточного внимания властных структур к ее проблемам и состоянию в Российской Федерации была разрушена, что привело к значительному росту смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно среди мужчин трудоспособного возраста. В те годы кривая смертности от болезней сердца и сосудов от обычного для европейских стран уровня 599 умерших на 100 000 населения в 1990 году достигла за короткий срок к 2002 году неизвестной до того цифры смертности 927 случаев на 100 000 населения, что потребовало принятия неотлагательных мер по борьбе с высокой смертностью населения от этих заболеваний.

По инициативе Е.И. Чазова, являвшегося в те годы не только генеральным директором головного кардиологического центра страны, но и членом коллегии Минздрава России и его главным внештатным специалистом-кардиологом, а также при организационно-методическом руководстве Кардиоцентра была разработана и реализована комплексная Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» (2002–2012). Большое участие в реализации Федеральной целевой программы приняли сотрудники РКНПК (И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова), что было отмечено Почетной грамотой Правительства Российской Федерации (2013).

В рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье» начиная с 2008 года РКНПК МЗ РФ принимал методическое и практическое участие в ре-

ализации так называемой «сосудистой программы» в части совершенствования оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в сосудистых центрах, открытых к настоящему моменту практически во всех регионах страны.

Также сотрудниками Кардиоцентра (Е.В. Ощепкова) в 2008–2009 годах были созданы и внедрены в работу лечебных организаций регистры артериальной гипертонии, острого коронарного синдрома, легочной гипертонии, семейной гиперхолестеринемии, сердечной недостаточности, позволившие в итоге выработать меры по пересмотру организации и оказанию медицинской помощи больным с этими видами патологии. Параллельно в РКНПК были разработаны стандарты оказания специализированной медицинской помощи и диспансерного наблюдения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также клинические рекомендации по диагностике и лечению основных видов сердечно-сосудистой патологии.

Все эти мероприятия позволили преодолеть критическую ситуацию, связанную с высокой смертностью от ССЗ, сложившуюся в 1990-е и 2000-е годы у нас в стране, снизить ее более чем на 20% к 2013 году — с 927 до 729 случаев на 100 000 населения, в том числе на 28,4% — у лиц трудоспособного возраста. В этом же году почетный генеральный директор ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России академик РАН Е.И. Чазов за большой вклад в развитие кардиологии у нас в стране и в мире был награжден золотой медалью Европейского общества кардиологов.

2000-е годы были для Кардиоцентра традиционно ознаменованы достижениями по всем направлениям прикладной и фундаментальной медицинской науки, созданием и внедрением новых методов диагностики и лечения, новых современных лекарственных препаратов, направленных на снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Многие передовые технологии лечения больных с кардиологическими заболеваниями впервые были апробированы и внедрены в операционных и лечебных подразделениях РКНПК МЗ РФ. Впервые в нашей стране в 2009 году было выполнено стентирование основного ствола левой коронарной артерии при остром коронарном синдроме (М.Я. Руда, Е.В. Меркулов), гибридная операция радикальной хирургической коррекции у больной с расслоением аорты I типа (Р.С. Акчурин и сотрудники); в 2010 году впервые в России проведена гибридная операция полного протезирования дуги аорты (Р.С. Акчурин и сотрудники); в 2011 году впервые в России проведена и внедрена в практику радиочастотная денервация почечных артерий у пациентов с рефрактерной к медикаментозной терапии артериальной гипертонией (И.Е. Чазова, Н.М. Данилов и сотрудники); в 2012 году впервые выполнено эндоваскулярное протезирование аортального клапана при приобретенном стенозе

устья аорты (TAVI) (Р.С. Акчуринов, Т.Э. Имаев); в 2013 году внедрена методика транскатетерного закрытия дефектов межпредсердной перегородки (А.Н. Самко, Е.В. Меркулов и сотрудники); в 2014 году разработан и внедрен метод рентгенэндоваскулярной баллонной ангиопластики легочных артерий в лечении больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (И.Е. Чазова, Ю.Г. Матчин, Н.М. Данилов); в 2015 году разработан метод коронарной ангиопластики для лечения больных со стабильной ишемической болезнью сердца в амбулаторных условиях «короткой программы» (Ю.Г. Матчин и сотрудники). Многие инновационные разработки сотрудников Кардиоцентра были удостоены различных правительственных наград, Государственных премий, Премий Правительства Москвы и Правительства РФ: в 2001 году — за разработку современных технологий гемафереза в лечении патологических состояний в клинической медицине (В.В. Кухарчук и сотрудники); в 2002 году — за разработку хирургического лечения сочетанных сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний (Р.С. Акчуринов, Я.Б. Бранд, И.М. Долгов, М.Г. Лепилин, А.А. Ширяев); в 2002 году — за разработку и практическое применение новых методов диагностики, лечения, прогнозирования и профилактики первичной резидуальной и вторичной легочной гипертензии (Ю.Н. Беленков, И.Е. Чазова); в 2004 году — за разработку вакуумно-переносного комплекса для операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце ВАК «Космея» (Р.С. Акчуринов, Д.М. Галяутдинов, С.В. Торшин); в 2010 году — за осуществление комплекса работ по созданию и внедрению в РФ современного метода диагностики, лечения и реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью различного генеза (Ф.Т. Агеев); в 2011 году — за цикл работ «Лучевая диагностика социально значимых заболеваний» (С.К. Терновой).

С момента создания Института экспериментальной кардиологии наравне с исследованиями патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний в Кардиоцентре на совершенно новый уровень вышла разработка новых лекарственных препаратов, медицинских изделий и технологий, многие из которых в разные годы были удостоены Государственных наград и премий: Государственной премии были удостоены М.И. Титов и Ж.Д. Беспалова за работы в области синтеза, изучения свойств и организации производства пептидных биорегуляторов; Л.В. Розенштраух, А.С. Сметнев, Е.П. Анюховский и В.М. Чихирев — за создание лекарственных препаратов для профилактики и лечения аритмий (этмозин и этагизин); Р.Ш. Бибилашвили — за создание фосфазида — нового лекарственного препарата для лечения СПИДА у людей; С.П. Голицын, Л.В. Розенштраух, М.Я. Руда, Е.И. Чазов — за создание антиаритмического препарата Нибентан; Ленинская премия была вручена Е.И. Чазову, В.Н. Смирнову,

В.П. Торчилину за создание фибринолитического препарата Стрептодеказа; золотая медаль ВДНХ СССР была присуждена С.Н. Покровскому за разработку сорбентов.

За последние 20 лет в Кардиоцентре также была создана коллекция оригинальных лекарственных препаратов, уже нашедших свое применение в различных областях медицины или находящихся на различных этапах своего внедрения: широко применяющийся в офтальмологии тромболитический препарат Гемаза (Р.Ш. Бибилашвили); успешно вошедший в клиническую практику рекомбинантный фибрин-специфичный тромболитик для лечения инфаркта миокарда Пулолаза (Р.Ш. Бибилашвили); разрешенный к клиническому применению оригинальный антитромботический препарат Монафрам (руциромаб) — первый отечественный антиагрегант из класса ингибиторов гликопротеинов IIb-IIIa тромбоцитов и первый отечественный препарат, созданный на основе моноклональных антител (А.В. Мазуров, Т.Н. Власик, Д.В. Певзнер, И.И. Староверов, М.Я. Руда), успешно применяемый для профилактики тромбозов при коронарной ангиопластике с высоким риском осложнений; высокоэффективный гипотензивный препарат Оксаком (А.Ф. Ванин, В.И. Лозинский, В.И. Капелько), находящийся в 3-й фазе клинических испытаний; новый противовоспалительный препарат Инграмон (Т.Л. Красникова, Ж.П. Беспалова); генно-инженерные лекарственные средства Юпикор и Корвиан (Е.В. Парфенова, В.А. Ткачук, Ю.А. Карпов), предназначенные для лечения критической ишемии нижних конечностей; оригинальный антиаритмик Рефралон (С.П. Голицын, Л.В. Розенштраух) для фармакологического лечения мерцания и трепетания предсердий различной этиологии и форм (пароксизмальная, персистирующая, перманентная), не имеющий аналогов в мире, превосходящий по способности предотвращать и подавлять фибрилляцию предсердий все имеющиеся зарубежные антиаритмические средства III класса, по эффективности купирования фибрилляции предсердий не уступающий кардиоверсии. Создана таблетированная форма Рефралона для профилактики мерцательной аритмии, которая передана на клинические испытания. В 2008 году также разработана универсальная платформа синтеза высокоспецифичных аффинных сорбентов для терапевтического афереза (С.Н. Покровский).

В настоящее время проводится разработка новых лекарственных средств: эндотелиопротектора при реперфузионном повреждении тканей, противоотечного препарата ПИК-7 (В.П. Ширинский, М.В. Сидорова, В.И. Капелько, О.И. Писаренко, Е.В. Парфенова), пептидных модуляторов для лечения сердечной недостаточности Метилин и Галанин (О.И. Писаренко, В.И. Капелько, М.В. Сидорова), генно-инженерного препарата для лечения острых и хронических тромбозов плазмину (Р.Ш. Бибилашвили), аптамера

РЕ31-PEG для предотвращения венозных тромбозов (А.В. Добровольский, А.В. Мазуров).

С момента своего создания Кардиоцентр оставался и остается головным учреждением СССР и России кардиологического профиля. В последние годы развития нашей страны особое внимание государства направлено на борьбу с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В этой связи в деятельности Кардиоцентра были актуализированы новые задачи и цели — на особое место вышли организационно-методическая деятельность, мониторинг реализации национальных и федеральных проектов по снижению смертности от ССЗ в субъектах Российской Федерации, подготовка кадров высшей квалификации. По этой причине РКНПК МЗ РФ в 2017 году был переименован в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, объединяющий на сегодняшний день Институт клинической кардиологии, Институт эксперименталь-

ной кардиологии, Институт подготовки и развития кадров высшей квалификации.

Генеральным директором ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с 2017 года является академик РАН Сергей Анатольевич Бойцов, почетным директором — академик РАН Евгений Иванович Чазов. В коллективе трудятся свыше 1700 человек, из них 376 научных работников, в том числе 8 академиков и 4 члена-корреспондента Российской академии наук, 94 доктора и 166 кандидатов медицинских и биологических наук, 49 профессоров и 3 заслуженных деятеля науки Российской Федерации.

Но это уже новейшая история Кардиоцентра.

Статья подготовлена к публикации генеральным директором ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России академиком РАН С.А. Бойцовым и ученым секретарем ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России д. м. н. А.А. Скворцовым

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Академия медицинских наук СССР. — М., 1976. — С. 6.
2. Арабидзе Г.Г. Александр Леонидович Мясников (Фрагменты воспоминаний) // Терапевт. арх. — 1993. — №9. — С. 88–90.
3. Архив Института терапии АМН СССР, ВКНЦ АМН СССР.
4. Бородулин В.И., Глянцев С.П., Дронова С.В., Пашков К.А., Тополянский А.В. К истории «забытых» институтов терапии.
5. Бородулин В.И., Зеленин А.В. Владимир Филиппович Зеленин — врач, педагог, ученый: время и судьба. — М., Медпресс-информ. — 2012. — С. 20–23.
6. Буклет РКНПК МЗ РФ 1982–2017 гг.
7. Логинов А.С. Слово об учителе. Тер. архив. — Т. 61. — №9. — С. 142–149.
8. Логинов В. Василий Васильевич Парин. Семейный портрет. МГУ им. М.В. Ломоносова, ф-т фундаментальной медицины. — М., 2006.
9. Лозебник Л.Б., Парфенов А.И., Ильченко Л.Ю., Царегородцева Т.М., Беляева В.С., Мухина А.П., Якимчук Г.Н. Анатолий Сергеевич Логинов — врач, ученый, человек. — М., 2004.
10. Мясников А.Л. Я лечил Сталина. — М., 2011. — С. 256–262.
11. Чазов Е.И. Жизнь коротка — наука бесконечна // К 100-летию со дня рождения: Академик А.Л. Мясников. — М., 1999. — С. 109–116.
12. Чазов Е.И. Жизнь прожить не поле перейти. — М., 2014. — С. 101–106.

<https://10.36396/MS.2020.78.59.002>

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 75 лет — Кардиоцентр сегодня

С.А. БОЙЦОВ, Ф.Н. ПАЛЕЕВ

75 years of National Medical Research Center of Cardiology — Center of Cardiology today

S.A. BOYTSOV, F.N. PALEEV

Сведения об авторах:

Бойцов Сергей Анатольевич — академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
Палеев Филипп Николаевич — член-корр. РАН, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, заместитель генерального директора по научной работе

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ кардиологии) является ведущим в России научно-исследовательским, медицинским и образовательным учреждением, объединяющим Институт клинической кардиологии, Институт экспериментальной кардиологии, Институт подготовки и развития кадров высшей квалификации, Экспериментальное производство медико-биологических препаратов. Учреждение является первой отечественной реализацией концепции трансляционной медицины как междисциплинарной области знаний, интегрирующей элементы клинической медицины, молекулярной и клеточной биологии, медицинской биохимии, генетики и физиологии человека, а также биотехнологических подходов к разработке, производству и внедрению в практику новых терапевтических и диагностических средств, а также инновационных хирургических методик. В НМИЦ кардиологии проводятся изучение патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и моделирование патологий как основы для изучения молекулярных механизмов болезней и выбора мишеней для терапевтического воздействия, экспериментальная разработка с производством опытных образцов, доклинические и клинические исследования с последующей государственной регистрацией, масштабированием и промышленным производством эффективных лекарственных препаратов. В учреждении осуществляется подготовка специалистов-исследователей мирового уровня в области клинической и фундаментальной медицины.

НМИЦ кардиологии является учреждением с богатой историей, в 2020 году Центру исполняется 75 лет. История Национального медицинского исследовательского центра кардиологии — это не только

летопись возникновения, становления и развития кардиологии в нашей стране, это большая и важная глава в истории медицинской науки в Советском Союзе и России. Деятельность НМИЦ кардиологии началась в 1945 году с НИИ экспериментальной и клинической терапии Академии медицинских наук. Под руководством академика АМН А.Л. Мясникова институт стал ведущим учреждением в Советском Союзе, разрабатывающим проблемы сердечно-сосудистой патологии. Большинство работ были приоритетными для СССР и велись на самом высоком международном уровне. После смерти А.Л. Мясникова с 1965 по 2014 год учреждение возглавлял его ученик, академик Е.И. Чазов, который по настоящее время остается почетным директором НМИЦ кардиологии. В этот период Центр становится передовым лечебно-диагностическим учреждением и координатором научных исследований по кардиологии в России, а также завоевывает признание зарубежных коллег, которые считают его эксклюзивным по значимости и размаху научной и лечебной деятельности.

В свое 75-летие НМИЦ кардиологии вступает с крупными, а по ряду позиций — уникальными достижениями в сфере практической медицины, солидным научно-прикладным багажом, передовыми технологиями производства медико-биологических препаратов.

За последнее пятилетие сотрудники Центра участвовали в выполнении целого ряда научно-исследовательских проектов, реализуемых в рамках государственного задания, федеральных целевых программ, а также научно-исследовательских работ по различным грантам. По результатам 5-летних исследований сотрудниками НМИЦ кардиологии опубликовано более 1500 статей, из них около 80% — в высокорейтинговых российских и зарубежных журналах. С 2015-2019 гг. в НМИЦ кардиологии

проведено более 30 конференций с международным участием. В этот период времени академики Чазов Е.И., Розенштраух Л.В., Чазова И.Е., Акчурин Р.С. были отмечены высокими правительственными наградами и премиями.

Сотрудники Центра включены в работу целого ряда международных научных коллабораций, таких как EAS FH Studies Collaboration, ILEP (International Lipid Expert Panel), Working Group for Myocardial and Pericardial Diseases of European Society of Cardiology и др. Сотрудники Центра продолжают регулярно проходить стажировку в зарубежных научных учреждениях. В частности, в период с 2015 по 2019 год стажировки были организованы в Австрии, Нидерландах, Великобритании, США.

В НМИЦ кардиологии работают диссертационные советы по специальностям «сердечно-сосудистая хирургия», «кардиология» и «лучевая диагностика, лучевая терапия». Только за последние пять лет аспирантами и сотрудниками Центра подготовлены и защищены 83 диссертации (5 докторских и 78 кандидатских).

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова — это старейшее подразделение НМИЦ кардиологии. В настоящее время Институтом руководит генеральный директор НМИЦ кардиологии. Институт всегда был и остается современным лечебно-диагностическим учреждением, в повседневную практику которого внедрены самые передовые методы диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

За последние пять лет в Центре пролечено почти 60 тыс. пациентов. Ежегодно амбулаторную помощь получают свыше 25 тыс. пациентов, число амбулаторных посещений достигает в среднем около 35 тыс. в год, ежегодно выполняется свыше 4800 операций с применением высоких медицинских технологий, в том числе аортокоронарное шунтирование с применением микрохирургической техники, ангиопластика коронарных артерий со стентированием, коррекция приобретенных поражений клапанов сердца, имплантация кардиостимуляторов, катетерные аблации, реконструктивные операции на периферических сосудах, транскатетерные эндоваскулярные вмешательства и использование гибридных технологий в лечении заболеваний аорты и ее ветвей.

Высокий уровень оказываемой в НИИ клинической кардиологии медицинской помощи признан и оценен за рубежом — только за 2019 год высокотехнологичная медицинская помощь была оказана более чем 250 иностранным гражданам из стран СНГ и дальнего зарубежья: Германии, Болгарии, США, Кубы, Перу, Ганы, Гондураса и др.

С 2015 по 2020 год сотрудниками Центра разработаны и утверждены Министерством здравоохранения 11 протоколов клинических апробаций, подготовлено 13 клинических рекомендаций, 2 стандарта оказания специализированной медицинской помощи. Сотрудники Центра принимают активное уча-

стие в разработке новой генерации клинических рекомендаций под эгидой Российского кардиологического общества.

Важным вкладом в отечественное здравоохранение являются последние актуальные разработки ученых-клиницистов. Совместно с коллегами из других учреждений страны создан первый отечественный транскатетерный протез аортального клапана для трансапикальной имплантации, не уступающий по основным изученным характеристикам известным зарубежным аналогам. Доклинические и клинические испытания разработанного устройства демонстрируют хорошие показатели безопасности и эффективности его использования в малоинвазивном лечении аортального стеноза у наиболее тяжелой группы пациентов. Благодаря совместной творческой работе специалистов и ученых ФГБУ «НМИЦ кардиологии» и ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Пенза) в кратчайшие сроки был разработан, испытан, зарегистрирован и освоен в производстве отечественный протез клапана сердца с транскатетерной системой доставки.

В последние несколько лет разработан дифференцированный алгоритм выбора хирургического доступа для операций транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) в зависимости от особенностей индивидуальной анатомии сосудистого русла, морфологии аортального клапана и корня аорты, вариантов отхождения устьев коронарных артерий и ряда других особенностей. Строго индивидуальный подход к выбору способа имплантации (трансфеморальный или трансапикальный) позволяет достичь оптимального результата операции ТИАК с минимальным риском сосудистых осложнений, неизбежных при превышении показаний к использованию трансфеморального доступа. Результаты внедрены в клиническую практику НМИЦ кардиологии и более 20 специализированных кардиохирургических стационаров на базе федеральных центров сердечно-сосудистой хирургии и медицинских вузов страны.

Среди других знаковых достижений лабораторий и отделов института за последние годы необходимо отметить следующие разработки:

— оригинальный способ определения выраженности фиброзно-рубцового поражения миокарда левого желудочка для отбора кандидатов на проведение сердечной ресинхронизирующей терапии с помощью современных МРТ-технологий (отделы С.К. Тернового и С.П. Голицына);

— способ подбора лекарственной терапии больным с легочной гипертензией, позволяющий назначать лечение с учетом индивидуального относительного риска наступления неблагоприятного исхода и темпов прогрессирования заболевания (отдел Т.В. Мартынюк);

— внедрение в практику синтезированной векторкардиограммы для диагностики и оценки тя-

жести гипертрофии правого желудочка у больных легочной гипертензией (отдел Т.В. Мартынюк и лаборатория Г.В. Рябыкиной);

— метод повышения долгосрочной эффективности антигипертензивной терапии у больных с АГ, позволяющий прогнозировать вероятность и сроки развития феномена «ускользания» эффективности исходно оптимальной антигипертензивной терапии, предупреждать и своевременно выявлять неконтролируемое течение АГ и своевременно проводить коррекцию проводимого лечения (отдел И.Е. Чазовой);

— завершение клинических испытаний и внедрение в широкую клиническую практику нового отечественного препарата III класса рефралона (отдел С.П. Голицына).

Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России создан в 1981 году на базе отдела метаболизма миокарда, образованного в 1973 году в Научно-исследовательском институте кардиологии им. А.Л. Мясникова. В настоящее время Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России представляет собой ведущее научно-исследовательское учреждение по изучению механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний и разработке новых методов их диагностики и лечения.

Одним из основных научных направлений ИЭК является изучение механизмов развития аритмий и разработка антиаритмических препаратов. Лидер этого направления — лаборатория электрофизиологии, возглавляемая академиком Л.В. Розенштраухом. В лаборатории в сотрудничестве с отделением нарушений ритма ИКК им. А.Л. Мясникова создан новый оригинальный антиаритмик рефралон для фармакологического лечения фибрилляции предсердий и трепетания предсердий, не имеющий аналогов в мире и превосходящий по способности предотвращать и подавлять фибрилляцию предсердий все имеющиеся антиаритмические средства III класса, по эффективности купирования персистирующей формы фибрилляции и трепетания предсердий не уступающий кардиоверсии. Разработана таблетированная форма рефралона для самостоятельного купирования пациентами приступов мерцательной аритмии и их профилактики, которая успешно прошла все доклинические испытания и передана на клинические испытания. Сегодняшние исследования лаборатории направлены на расшифровку механизмов возникновения нарушений ритма сердца, в частности при помощи двухканальных микроэлектродных отведений в миокардиальных рукавах легочных вен впервые описано явление «ЭХО» в ответ на адреностимуляцию, выяснена роль хлорных каналов в развитии нарушений проведения в легочных венах при нагрузке.

Исследования в области изучения молекулярных механизмов развития дисфункции миокарда при

сердечной недостаточности и разработки новых подходов к ее коррекции (лаборатории В.И. Капелько, О.И. Писаренко, М.В. Сидоровой, В.П. Ширинского) позволили установить, что при развитии ХСН после введения доксорубина прежде всего страдает диастола, что зависит от белка титина, его фосфорилирования и изменения в соотношении его изоформ. Установлена роль повреждения митохондрий в развитии ХСН на фоне доксорубина и показано протективное действие пластомитина (митохондриально-ориентированного антиоксиданта SkQ1). Показан кардиопротективный эффект оригинального гипотензивного препарата Оксаком® — динитрозильных комплексов железа с глутатионом. Получены оригинальные фармакологические агонисты природных пептидов апелина и галанина, являющиеся лигандами трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белками, и продемонстрирована их способность улучшать энергетический метаболизм миокарда, активность антиоксидантных ферментов сердца, ограничивать размеры острого инфаркта миокарда и улучшать сократительную функцию сердца животных с экспериментальной ишемией миокарда и сердечной недостаточностью, что создало основу для разработки лекарственных средств для терапии острого коронарного синдрома и сердечной недостаточности.

Создан оригинальный, проникающий в клетки, протеолитически устойчивый пептидный ингибитор киназы легких цепей миозина — перспективное лекарственное средство, защищающее сосудистую стенку и подлежащие ткани от реперфузионного повреждения, показавший себя эффективным эндотелиальным протектором, отличаясь при этом низкой острой токсичностью (В.П. Ширинский, М.В. Сидорова).

Важнейшим научным направлением ИЭК является изучение молекулярно-клеточных механизмов развития и прогрессирования атеросклероза (лаборатории С.Н. Покровского, И.А. Собенина, Т.И. Арефьевой, А.А. Коротаевой). Институт входит в число мировых лидеров в области изучения роли Лп (а) в атерогенезе. В тесном сотрудничестве с Институтом клинической кардиологии убедительно продемонстрировано, что повышенный уровень Лп (а) и наличие низкомолекулярного фенотипа апобелка (а) являются независимыми факторами риска развития атеросклероза в различных сосудистых бассейнах. Созданы сорбенты для специфического удаления липопротеида (а) и других атерогенных липопротеидов у больных с нарушением липидного обмена; иммуноглобулинов у больных с аутоиммунными заболеваниями и дилатационной кардиомиопатией. На основании комплексного анализа состояния Т-клеточного звена иммунитета определены иммунологические факторы риска быстрого прогрессирования атеросклероза в коронарных и сонных артериях. Установлена связь повреждений и мутаций митохондриального генома клеток артериальной стенки с развитием

в них митохондриальной дисфункции и формированием проатеросклеротического фенотипа, что позволяет идентифицировать новые молекулярные механизмы для таргетной профилактики и терапии атеросклероза.

Одним из старейших направлений исследований ИЭК является изучение механизмов нарушений в системе гемостаза при сердечно-сосудистых заболеваниях, создание новых тромболитиков и антитромботических препаратов, поиск новых маркеров протромботических состояний (лаборатории Р.Ш. Библашвили, А.В. Мазурова, З.А. Габбасова, В.А. Ткачука). В совместной работе с Московским государственным университетом и лабораторией клинических проблем атеротромбоза ИКК был охарактеризован ранее синтезированный оригинальный аптамер (олигонуклеотид) RE31-PEG, эффективно ингибирующий активность тромбина и являющийся потенциальной субстанцией для разработки нового антитромботического препарата. Показано, что мембранные микрочастицы, образующиеся при активации моноцитов и эндотелиальных клеток и содержащие тканевый фактор, обладают наибольшей способностью ускорять свертывание крови.

Завершены доклинические исследования нового тромболитического препарата прямого действия на основе модифицированного гена плазминогена человека, который не требует действия активаторов плазминогена и сам является активатором ряда физиологически активных ферментов, как, например, коллагеназы. Препарат имеет перспективы использования для растворения «старых» тромбов при введении внутрь тромба. Для исследования вклада фактора фон Виллебранда в адгезию тромбоцитов при высоких скоростях тока крови, которые характерны для сосудов артериального русла, создана оригинальная микрофлюидная тест-система, позволяющая в условиях потока исследовать кинетику адгезии клеток крови и гидродинамическую активацию этого фактора. Это позволяет прогнозировать развитие тромботических осложнений при ишемической болезни сердца при отсутствии других факторов риска.

В ИЭК в течение многих лет ведутся фундаментальные исследования роли компонентов урокиназной системы в ремоделировании сосудов, ангио- и нейрогенезе (лаборатории В.А. Ткачука и Е.В. Парфеновой). Установлена уникальная роль урокиназы в ремоделировании кровеносных сосудов после повреждения *in vivo*. Охарактеризованы механизмы участия урокиназной системы в ангиогенезе и разработан метод стимуляции ангиогенеза при ишемии миокарда и конечностей с помощью введения гена урокиназы. Выявлена роль урокиназной системы в дифференцировке и выживаемости нейронов, регенерации и направленном росте сосудов и аксонов: в частности, обнаружены принципиально новые навигационные свойства uPAR в регуляции на-

правленного роста аксонов с участием хемокиновых рецепторов.

В области изучения молекулярных основ генетической предрасположенности к полигенным заболеваниям, в первую очередь сердечно-сосудистым, исследования последних лет были сосредоточены на изучении микроРНК (лаборатория О.О. Фаворовой). Было впервые показано участие циркулирующей микроРНК-375 в патогенезе инфаркта миокарда, а также изменение уровня экспрессии ряда генов, включая микроРНК-21 и микроРНК-223, в мононуклеарных клетках крови, имеющее высокую диагностическую значимость. Получены приоритетные результаты, показывающие, что экспрессия молекул микроРНК, кластер генов которых локализован в импринтированном локусе DLK1-DIO3 на хромосоме 14, ассоциирована с развитием рассеянного склероза у мужчин, но не у женщин.

В области разработки регенеративных технологий для лечения сердечно-сосудистых заболеваний идентифицированы механизмы влияния мезенхимных стволовых клеток (МСК) и прогениторных клеток сердца на рост сосудов и регенерацию скелетных мышц и миокарда; исследовано влияние возраста и патологий на ангиогенные свойства МСК и раскрыт механизм снижения ангиогенного потенциала МСК больных ИБС и сахарным диабетом II типа; разработаны комбинированные методы генной и клеточной терапии, тканеинженерные конструкции в виде клеточных пластов, позволяющие значительно повысить эффективность восстановления кровоснабжения ишемизированного миокарда и скелетных мышц (лаборатория Е.В. Парфеновой). В экспериментальных исследованиях на животных и клинических исследованиях (совместно с НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского) показана эффективность клеточной терапии криоконсервированными мононуклеарными клетками пуповинной крови человека в остром периоде тяжелой спинальной травмы в восстановлении двигательной активности (лаборатория В.Н. Смирнова).

Созданы действующие лабораторные прототипы диагностических тест-систем для определения белков, модифицированных малоновым диальдегидом и метилглиоксалем, фибронектина, урокиназы (лаборатория Е.Е. Ефремова), ИФА для количественного определения липопропротеида (а) (лаборатория С.Н. Покровского), лабораторные варианты диагностических наборов для определения уровня аутоантител к бета-1-адренорецептору и M2-холинорецептору у больных с идиопатическими нарушениями ритма и проводимости сердца (лаборатория Т.Н. Власик).

Разработаны методы функциональной диагностики: аппаратно-программный комплекс для полисомнографии — регистрация ЭЭГ, ЭКГ, дыхания, SaO₂ с синхронной видеозаписью (А.В. Нестеров, И.Ю. Гаврилов) (внедрен в производство); метод

оценки местной сосудистой и нервной активности с помощью гармонического анализа биоимпеданса (С.В. Ревенко) (клинические испытания).

Экспериментальное производство медико-биологических препаратов (ЭПМБП) было основано в 1987 году как структурное подразделение ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (первоначально — Всесоюзного кардиологического научного центра Академии медицинских наук СССР).

Идея объединить в одном учреждении клинику (Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова), науку (Институт экспериментальной кардиологии) и производство лекарственных препаратов (ЭПМБП) принадлежит основателю Кардиоцентра академику Евгению Ивановичу Чазову.

Уже в 1990 году экспериментальное производство дало практическую отдачу при проведении экспериментальных, опытно-промышленных и технологических работ ученых Кардиоцентра.

Изначально ЭПМБП специализируется преимущественно на выпуске жидких форм лекарственных препаратов в ампулах и флаконах, включая их лиофилизированные формы. Помимо выпуска лекарственных средств на контрактной основе, в настоящее время ЭПМБП выпускает уникальные кардиологические препараты, с нуля созданные в стенах Центра: пулолаза, рефралон, гемаза.

Востребованными услугами ЭПМБП являются научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы в области разработки технологий производства лекарственных препаратов, масштабирования производства, разработки аналитических методик.

Особое место на ЭПМБП занимает служба контроля качества (СКК), включающая в себя контрольно-аналитическую и микробиологическую лаборатории. Лаборатории оснащены современными аналитическими приборами и оборудованием, позволяющими производить контроль параметров качества выпускаемых препаратов в соответствии с современными требованиями Государственной фармакопеи России и фармакопей ведущих стран — производителей лекарственных препаратов.

С 2000 года ЭПМБП аттестовано на соответствие требованиям международного стандарта качества ISO 3001-94 и российского стандарта систем качества ГОСТ Р ИСО 9001-96.

По данным на начало 2020 года, на предприятии трудится более 100 человек, более половины из которых имеют стаж работы на ЭПМБП 10 и более лет.

За все время работы завод не получил ни одной рекламации по качеству выпущенной продукции.

С момента своего создания Кардиоцентр оставался и остается головным учреждением СССР и России кардиологического профиля. В последние годы развития нашей страны особое внимание государства направлено на борьбу с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В этой связи в де-

ятельности Кардиоцентра были актуализированы новые задачи и цели — на особое место вышли организационно-методическая деятельность, мониторинг реализации национальных и федеральных проектов по снижению смертности от ССЗ в субъектах Российской Федерации, подготовка кадров высшей квалификации. По этой причине РКНПК МЗ РФ в 2017 году был переименован в ФГБУ «**Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии**» Минздрава России, объединяющий на сегодняшний день Институт клинической кардиологии, Институт экспериментальной кардиологии, Институт подготовки и развития кадров высшей квалификации и ЭПМБП.

В 2019 году на базе отдела высшего и дополнительного профессионального образования создан Институт подготовки и развития кадров высшей квалификации с кафедрами кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения (зав. кафедрой академик РАН И.Е. Чазова), ультразвуковой и функциональной диагностики с курсом лучевой диагностики (зав. кафедрой профессор М.А. Саидова), сердечно-сосудистой хирургии и ангиологии с курсом анестезиологии и реаниматологии под руководством академика РАН Р.С. Акчурина.

НМИЦ кардиологии вправе гордиться созданной в его стенах подлинной школой российской кардиологии и кардиохирургии. Только с 2011 по 2019 год выпущено 170 аспирантов, работающих в научных учреждениях России и почти во всех странах дружества. 515 врачей, окончивших ординатуру с 2011 по 2019 год, передают практическому здравоохранению современные методы борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В симуляционном центре Института подготовки и развития кадров высшей квалификации (профессорско-преподавательский состав вузов) в 2019 году по профилю «кардиология» подготовку прошли 120 преподавателей теоретических и практических дисциплин.

Особое место в деятельности ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России на сегодняшний день занимает организационно-методическая деятельность, осуществляемая в том числе Управлением по реализации задач Национального медицинского центра в субъектах Российской Федерации. Мониторинг реализации федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями в 2019–2024 годах» проводится в субъектах Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов Российской Федерации. Специалистами ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России проведено рецензирование проектов и даны рекомендации по дополнению перечней мероприятий 45 региональных программ, выездные и документальные проверки, видеоселекторные совещания с представителями органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья и главными специалистами-кардиологами субъектов Российской Федерации, послужившие



основанием для коррекции целевых значений контрольных индикаторов, необходимых для успешной реализации поставленных задач по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями в 2019–2024 годах.

Генеральным директором ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с 2017 года является академик РАН Сергей Анатольевич Бойцов, почетным директором — академик РАН Евгений Иванович Чазов. В коллективе трудятся свыше 1700 человек, из них 376 научных работников, в том числе 8 академиков и 4 члена-корреспондента Российской академии наук, 94 доктора и 166 кандидатов медицинских и биологических наук, 49 про-

фессоров и 3 заслуженных деятеля науки Российской Федерации, 1 заслуженный врач Российской Федерации, 42 врача имеют высшую и первую квалификационные категории.

В настоящее время в Центре продолжают интенсивные научные исследования практически по всем основным направлениям кардиологии. Сотрудники Кардиоцентра дорожат и гордятся своей историей, своей ежедневной работой приумножают достижения предыдущих поколений, готовы к современным вызовам новейшего периода развития ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

<https://10.36396/MS.2020.96.49.003>

Транскатетерные методы лечения патологии митрального клапана: современное состояние проблемы. Часть 2

Т.Э. ИМАЕВ, А.Е. КОМЛЕВ, И.В. КУЧИН, Р.С. АКЧУРИН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Во второй части обзора, посвященного транскатетерным методам лечения патологии митрального клапана (МК), рассматриваются вопросы транскатетерного протезирования МК (TMVI), в том числе имплантация протеза в кальцинированное нативное фиброзное кольцо (valve-in-MAC), в ранее установленные хирургический биопротез (valve-in-valve) и опорное кольцо МК (valve-in-ring). Также кратко обсуждаются сравнительные преимущества и недостатки двух стратегий хирургического лечения — протезирования и пластической реконструкции — в контексте транскатетерной хирургии МК.

Ключевые слова: митральный клапан, митральная регургитация, транскатетерное протезирование.

Transcatheter methods of treatment for mitral valve disease: the current state of problem

T.E. IMAEV, A.E. KOMLEV, I.V. KUCHIN, R.S. AKCHURIN

Issues of transcatheter mitral valve (MV) implantation (TMVI) including implantation of a prosthesis into calcified native fibrous ring (valve-in-MAC), into previously implanted surgical bioprosthesis (valve-in-valve) and MV support ring (valve-in-ring) are considered in the second part of the review devoted to transcatheter methods of treatment of MV pathology. The comparative advantages and disadvantages of two surgical treatment strategies — prosthetics and plastic reconstruction — are also briefly discussed in the context of MV transcatheter surgery.

Keywords: mitral valve, mitral regurgitation, transcatheter prosthetics.

Сведения об авторах:

Имаев Тимур Эмвярович — д. м. н., рук. лаб. гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Комлев Алексей Евгеньевич — кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000000010690807472 (автор, ответственный за переписку); e-mail: pentatonika@bk.ru

Кучин Иван Владимирович — сердечно-сосудистый хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии

Акчурина Ренат Сулейманович — д. м. н., акад. РАН, рук. отдела сердечно-сосудистой хирургии

Транскатетерная имплантация протезов аортального клапана в митральную позицию

Сложность устройства и гетерогенность поражения МК делает невозможным использование универсального метода транскатетерной пластики, и даже у одного пациента для полноценной коррекции МР иногда требуются различные подходы [1, 2]. Теоретически транскатетерное протезирование МК позволило бы проводить мини-инвазивное лечение более широкому кругу пациентов вне зависимости от этиологии МР и с существенно меньшими анатомическими ограничениями, присущими каждому из видов пластики.

В настоящее время накоплен опыт использования технологии транскатетерной имплантации биопротезов, разработанных для использования в аортальной позиции, в качестве малоинвазивной

альтернативы хирургическому репротезированию у пациентов с дисфункцией ранее установленных биологических протезов как аортального, так и митрального клапанов (valve-in-valve — ViV), у пациентов после аннулопластики МК (valve-in-ring — ViR) и с выраженным кальцинозом кольца МК (valve-in-mitral annulus calcification — ViMAC). По данным регистра Sung-Han et al., общая 30-дневная смертность при этих вмешательствах весьма высока (около 10%), результаты неодинаковы для разных типов операций. Так, частота периоперационных осложнений и резидуальной МР >2+ оказалась выше после операций ViR и ViMAC по сравнению с ViV [3]. К сожалению, во всех трех группах отмечалась достаточно высокая частота тромбозов протеза, что говорит в пользу необходимости длительной пероральной антикоагулянтной терапии после вмешательства [4]. По данным того же регистра, имплантация ViV показала лучшие результаты с точки зрения эффективности: технический успех при ViV составил 94,4%, про-

© Коллектив авторов

тив 57,4% при ViR. 30-дневная летальность при ViV оказалась равной 6,2%, что намного ниже по сравнению с повторной хирургической заменой МК (9–12,6%), однако при ViR летальность составила 9,9%. Худшие результаты продемонстрированы в группе ViMAC: непосредственная эффективность 41,4% при 30-дневной летальности 34,5% [5–6].

Частота клинически значимой обструкции выходного тракта ЛЖ составила 2,6%, отмечались низкая частота значимых парапротезных регургитаций/фистул (3,3%) и редкая потребность в хирургической конверсии (менее 1%) [7]. Имеющиеся данные позволяют утверждать преимущества методики ViV для лечения повторных больных с дегенерацией протеза МК. В отсутствие рандомизированных исследований по сравнению с открытым репротезированием и ViV последний метод следует рассматривать как предпочтительный у тщательно отобранных больных с дисфункцией биопротезов МК при условии применения в экспертных центрах с большим объемом транскатетерных интервенций.

Транскатетерная имплантация митрального клапана

Хотя о первой транскатетерной имплантации митрального клапана (transcatheter mitral valve implantation — TMVI) в нативный МК было сообщено в 2012 году, до настоящего времени на рынке отсутствуют устройства для TMVI [8]. Ряд устройств находится на различных этапах доклинических и клинических испытаний. Они отличаются в основном механизмами фиксации протеза и способом доставки [9].

Разнообразие существующих моделей протезов для TMVI в отличие от методов транскатетерной реконструкции достаточно подробно представлено в обзорных статьях отечественных авторов [10, 11].

В отличие от многообразных вариантов транскатетерной пластики TMVI теоретически должна приводить к полному устранению МР. Однако на сегодняшний день главным обстоятельством, сдерживающим широкое клиническое внедрение TMVI, остается вопрос безопасности этих процедур. В отсутствие стандартизованного алгоритма отбора пациентов необходимо тщательное изучение влияния таких анатомических факторов, как пространственная геометрия ЛЖ, выраженность кальцификации кольца МК, топография огибающей артерии, взаимодействие с ранее установленным протезом аортального клапана. Помимо возможной миграции протеза, значительное влияние на непосредственный исход TMVI оказывает риск развития обструкции пути оттока ЛЖ. К наиболее значимым предикторам обструкции выходного тракта ЛЖ относят следующие анатомические характеристики: большая площадь и степень подвижности передней митральной створки, малые размеры ЛЖ, выраженность гипертрофии межжелудочковой перегородки, аорталь-

но-митральный угол $<90^\circ$, а также профиль и глубина имплантации транскатетерного клапана [12].

Тщательный анализ предоперационных данных, использование 3D-моделирования и новых систем навигации с возможностью совмещения разных визуализирующих модальностей в реальном времени (технология fusion) и накопление необходимого опыта оператором призваны существенно улучшить ближайшие и отдаленные исходы TMVI [13].

В таблице 1 приведены 30-дневные результаты TMVI по данным различных исследователей.

Сравнительная характеристика транскатетерной имплантации и пластики митрального клапана

В традиционной хирургической практике протезирование и реконструктивные вмешательства на МК дополняют друг друга. Вероятно, аналогичный принцип может быть применен и по отношению к транскатетерной клапанной хирургии. К несомненным преимуществам пластики МК относятся отсутствие необходимости в постоянной антикоагулянтной терапии, риска тромбэмболических осложнений и протезного эндокардита, а также сохранение функциональных характеристик левого желудочка. Соответственно, в лечении дегенеративной митральной регургитации (МР) при условии надежной выполнимости, предпочтение отдается пластике МК, которая ассоциируется с лучшими отдаленными результатами по сравнению с протезированием [14]. При функциональной МР преимущества пластики МК не столь очевидны, поскольку в этих случаях прогноз в большей степени определяется не способом коррекции МР, а нозологическим фактором ее развития и прогрессирования [15].

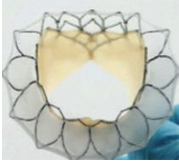
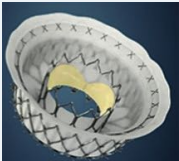


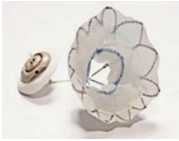


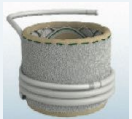
Сравнительные особенности транскатетерной пластики и протезирования МК приведены в таблице 2.

Помимо аспектов самого вмешательства, далекими от разрешения остаются многие клинические и фармакологические вопросы, в том числе проблема ранних тромбозов и отсроченной структурной дегенерации протезов, выбор адекватной антитромботической терапии, влияние исходного состояния функции миокарда и типа МР на отдаленный прогноз после TMVI и ряд других.

Заключение

В настоящее время выбор между различными вариантами транскатетерного лечения МК основан на анатомических критериях, опыте оператора и доступности устройства, так как данных, убедительно обосновывающих преимущества того или иного устройства в разных клинических ситуациях, еще не существует. Проводя аналогию с транскатетерным лечением АК, можно предположить, что данные технологии также пройдут путь от использования в качестве преимущественно паллиативных методов (умень-

Таблица 1. Результаты транскатетерного протезирования митрального клапана с использованием разных типов протезов

Клапан	n	Доступ	Средний возраст, лет	ФМР/ΔМР %	Фракция выброса, %	STS PROM, %	Успех имплантации, n (%)	30 дневная смертность, %	Резидуальная МР более средней, n (%)
 Tiara (Neovasc)	58	ТА	73	90	36±9	8,6±7,2	55 (95)	н/д	0
 Intrepid (Medtronic)	50	ТА	73	72	43±12	6,4±5,5	48 (98)	14	0
 CARDIAQ (Edwards)	13	ТС	н/д	69	40	н/д	12 (92)	н/д	н/д
 Fortis (Edwards) — программа закрыта	13	ТА	71	92	34±9	7,2±3,6	10 (77)	38	0
 Tendyne (Abbot)	100	ТА	75	90	47±10	7,9±5,7	97 (97)	6	0
 Caisson (LivaNova)	19	ТС	81	57	46±11	8,3±3,5	15 (79)	13	0
 HighLife (HighLife)	15	ТА	69	73	38	н/д	14 (93)	21	0
 Sapien M3 (Edwards)	10	ТС	74	н/д	38	4,9	10 (100)	0	2 (20)

Примечание. ТС — трансептальный доступ; ТА — трансапикальный доступ; STS-PROM — Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality; н/д — нет данных.

Таблица 2. Сравнение возможных преимуществ транскатетерной пластики и протезирования митрального клапана

Транскатетерная пластика МК	Транскатетерное протезирование МК
Высокая безопасность и низкая инвазивность процедуры, сравнительно малый диаметр системы доставки	Короткая длительность/относительная техническая простота операции/меньшая длительность кривой обучения
Сохранение анатомических структур митрального аппарата и внутрисердечной гемодинамики	Предсказуемый результат с точки зрения уменьшения митральной недостаточности
Низкий риск тромбоза	Одна система для большинства анатомических ситуаций (?)
Низкий риск взаимодействия с подклапанными структурами МК, коронарными сосудами и выходным трактом левого желудочка	Долгосрочный результат (?)

шение симптомов СН, временное улучшение качества жизни, лечение терминальной стадии заболевания) до признания их патогенетически обоснованного терапевтического воздействия в отношении прогрессирования клапанного порока и улучшения отдаленного прогноза. Непосредственные результаты транскатетерных методов демонстрируют высокий профиль безопасности для некоторых типов вмешательств, но их долгосрочная эффективность требует дальнейшего изучения. Нельзя исключить, что транскатетерные

технологии произведут такую же революцию в хирургии МК, какую совершил метод транскатетерной имплантации в лечении аортального стеноза. Однако более вероятным представляется эволюционный путь развития транскатетерной митральной хирургии с учетом более сложных анатомических особенностей МК, неоднородности патологических механизмов митрального порока, необходимости использования многочисленного инструментария, а также высоких требований к интраоперационной визуализации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Von Bardeleben R.S., Colli A., Schulz E., Ruf T., Wrobel K., Vahl C.F., Gerosa G., Werner C., Münzel T., Beiras-Fernandez A. First in human transcatheter COMBO mitral valve repair with direct ring annuloplasty and neo-chord leaflet implantation to treat degenerative mitral regurgitation: feasibility of the simultaneous toolbox concept guided by 3D echo and computed tomography fusion imaging. *Eur. Heart J.* 2018; 39: 1314–5. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx595>
- Nagwa Abdelrahman, Mohammed Andaleeb Chowdhury, Arif Al Nooryani, Wael Elabbassi. A case of dilated cardiomyopathy and severe mitral regurgitation treated using a combined percutaneous approach of MitraClip followed by CARILLON® mitral contour system. *Cardiovascular Revascularization Medicine.* 17; 2016; 578–581. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2016.07.001>
- Yoon S.-H., Whisenant B.K., Bleiziffer S., Delgado V., Dhoble A., Schofer N., Eschenbach L., Bansal E., Murdoch D.J., Ancona M., Schmidt T., Yzeiraj E., Vincent F., Niikura H., Kim W.K., Asami M., Unbehaun A., Hirji S., Fujita B., Silaschi M., Tang G.H.L., Kuwata S., Wong S.C., Frangieh A.H., Barker C.M., Davies J.E., Lauten A., Deuschl F., Nombela-Franco L., Rampat R., Niez P.F.G., Masson J.B., Wijesundera H.C., Sievert H., Blackman D.J., Gutierrez-Ibanes E., Sugiyama D., Chakravarty T., Hildick-Smith D., de Brito F.S. Jr., Jensen C., Jung C., Smalling R.W., Arnold M., Redwood S., Kasel A.M., Maisano F., Treede H., Ensminger S.M., Kar S., Kaneko T., Pilgrim T., Sorajja P., Van Belle E., Prendergast B.D., Bapat V., Modine T., Schofer J., Frerker C., Kempfert J., Attizzani G.F., Latib A., Schaefer U., Webb J.G., Bax J.J., Makkar R.R. Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *Eur. Heart J.* 2019; 40 (5): 441–451. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy590>
- Maisano F., Taramasso M. Mitral valve-in-valve, valve-in-ring, and valve-in-MAC: the Good, the Bad, and the Ugly. *Eur. Heart J.* 2019 Feb 1; 40 (5): 452–455. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy725>
- Mehaffey H.J., Hawkins R.B., Schubert S., Fonner C., Yarboro L.T., Quader M., Speir A., Rich J., Kron I.L., Ailawadi G. Contemporary outcomes in reoperative mitral valve surgery. *Heart.* 2018; 104: 652–656. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312047>
- Onorati F., Mariscalco G., Reichart D., Perrotti A., Gatti G., De Feo M., Rubino A., Santarpino G., Biancari F., Detter C., Santini F., Faggian G. Hospital outcome and risk indices of mortality after redo-mitral valve surgery in potential candidates for transcatheter procedures: results from a European registry. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2018; 32: 646–653. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.09.039>
- Kwedat K., McNeely C., Zajarias A., Markwell S., Vassileva C.M. Outcomes of early mitral valve reoperation in the medicare population. *Ann. Thorac. Surg.* 2017; 104: 1516–1521. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.05.001>
- Sondergaard L., De Backer O., Franzen O.W., Holme S.J., Ihlemann N., Vejlsstrup N.G., Hansen P.B., Quadri A. First-in-human case of transfemoral CardiAQ mitral valve implantation. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2015; 8: e002135. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002135>
- Preston-Maher G.L., Torii R., Burriesci G. A technical review of minimally invasive mitral valve replacements. *Cardiovascular Engineering and Technology.* 2015; 6 (2): 174–184. <https://doi.org/10.1007/s13239-014-0203-9>
- Журавлева И.Ю., Богачев-Прокофьев А.В., Демидов Д.П., Караськов А.М. Транскатетерное протезирование митрального клапана: современное состояние проблемы. *Кардиология.* 2017; 57 (8): 51–59. [Zhuravleva I.Yu., Bogachev-Prokofiev A.V., Demidov D.P., Karaskov A.M. Transcatheter Implantation of Mitral Valve Prostheses: Current Status of the Problem. *Kardiologiya.* 2017; 57 (8): 51–59. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.10018>
- Шарифулин Р.М., Богачев-Прокофьев А.В., Журавлева И.Ю., Тимченко Т.П., Железнев С.И., Караськов А.М. Результа-

- ты транскатетерного протезирования митрального клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23 (11): 137–144. [Sharifuln R.M., Bogachev-Prokophiev A.V., Zhuravleva I.Yu., Timchenko T.P., Zheleznev S.I., Karaskov A.M. The results of transcatheter mitral valve replacement. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23 (11): 137–144. (In Russ.)] <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-137-144>
12. Blanke P., Naoum C., Webb J., Dvir D., Hahn R.T., Grayburn P., Moss R.R., Reisman M., Piazza N., Leipsic J. Multimodality imaging in the context of transcatheter mitral valve replacement: Establishing consensus among modalities and disciplines. *JACC: Cardiovasc. Imaging*. 2015; 8 (10): 1191–208. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.08.004>
13. Loghin C., Loghin A. Role of imaging in novel mitral technologies—echocardiography and computed tomography. *Ann. Cardiothorac. Surg*. 2018 Nov; 7 (6): 799–811. <https://doi.org/10.21037/acs.2018.09.07>
14. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Fleisher L.A., Jneid H., Mack M.J., McLeod C.J., O’Gara P.T., Rigolin V.H., Sundt T.M. 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017; 70: 252–89. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000503>
15. Gillinov A.M., Wierup P.N., Blackstone E.H., Bishay E.S., Cosgrove D.M., White J., Lytle B.W., McCarthy P.M. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2001; 122: 1125–1141. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.116557>

https:// 10.36396/MS.2020.62.62.004

Митохондриальный антиоксидант пластомитин изменяет энергетический статус и предотвращает развитие систолической дисфункции при доксорубициновой кардиомиопатии

В.А. ЛАКОМКИН, И.М. СТУДНЕВА, А.А. АБРАМОВ, А.В. ПРОСВИРНИН, О.М. ВЕСЕЛОВА, Е.В. ЛУКОШКОВА, О.И. ПИСАРЕНКО, В.И. КАПЕЛЬКО

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Резюме

Цель исследования. Настоящая работа предпринята с целью изучения влияния митохондриального антиоксиданта пластомитина (ПМ, препарат SkQ1) на энергетическое состояние и функцию сердца крыс с кардиомиопатией, вызванной введением доксорубина (ДОКС).

Материалы и методы. Использовали крыс-самцов вистар, которым вводили подкожно ДОКС (2 мг/кг/нед.) в течение 5 недель (группа ДОКС). Животным группы ДОКС+ПМ наряду с доксорубицином 5 недель подкожно вводили ПМ в дозе 0,32 мг/кг ежедневно. Контрольной группе животных в течение 5 недель вводили такой же объем физиологического раствора. Перед началом введения препаратов и через 8 недель у всех крыс была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) левого желудочка (ЛЖ). Дополнительно у части животных была изучена сократительная функция ЛЖ при помощи PV-катетера. Содержание адениннуклеотидов (АТФ, АДФ и АМФ), фосфокреатина (ФКр), креатина (Кр) и лактата в безбелковых экстрактах сердец определяли энзиматическими методами. Дыхание митохондрий в скинированных сапонином волокнах ЛЖ определяли полярографическим методом.

Результаты. В конце исследования у животных группы ДОКС фракция выброса и фракция укорочения были достоверно снижены, а диастолический объем ЛЖ уменьшен по сравнению с этими показателями в контрольной группе. В группе ДОКС+ПМ фракция выброса, фракция укорочения, индекс сократимости миокарда, максимальная скорость развития давления и работа сердца были выше, чем в группе ДОКС, и достоверно отличались от величин в контроле. Эти изменения сочетались с достоверным увеличением в сердце содержания общего фонда адениннуклеотидов и креатина животных группы ДОКС+ПМ по сравнению с этими показателями у животных, получавших только ДОКС. Показатели скорости дыхания митохондрий в волокнах ЛЖ, выделенных из сердец животных группы ДОКС+ПМ, были выше, чем в группе ДОКС.

Заключение. Применение ПМ предотвращало развитие систолической дисфункции у животных, получавших ДОКС. Это было связано с увеличением окислительного фосфорилирования и сохранением фонда адениннуклеотидов в сердце.

Ключевые слова: доксорубин, пластомитин, кардиомиопатия, крыса, ХСН, энергетический обмен, сократимость миокарда.

Mitochondrial antioxidant plastomitin alters the myocardial energy state and prevented the development of systolic dysfunction in doxorubicin-induced cardiomyopathy

V.L. LAKOMKIN, I.M. STUDNEVA, A.A. ABRAMOV, A.V. PROSVIRNIN, O.M. VESELOVA, E.V. LUKOSHKOVA, O.I. PISARENKO, V.I. KAPELKO

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Summary

Aim. This study was designed to explore effects of the mitochondrial antioxidant plastomitin (PM) on the energy state and heart function of rats with cardiomyopathy induced by doxorubicin (Dox) administration.

Material and methods. Male Wistar rats were injected subcutaneously with Dox (2 mg / kg / weekly) for 5 weeks (Dox group). Animals of the Dox + PM group were subcutaneously injected with PM for 5 weeks at a dose of 0.32 mg/kg daily along with Dox. The control group of animals was injected for 5 weeks with the same volume of saline. Before the administration of drugs and after 8 weeks of the study, all rats were underwent echocardiography of the left ventricle (LV). Additionally, the LV contractile function was studied using a PV catheter in some animals. The contents of adenine nucleotides (ATP, ADP and AMP), phosphocreatine (PCr), creatine (Cr) and lactate in protein-free extracts of hearts were determined by enzymatic methods. Mitochondrial respiration in saponin-skinned LV fibers was determined using the polarographic method.

Results. At the end of the study, in animals of Dox group, the ejection fraction, fractional shortening and LV diastolic volume were significantly reduced in comparison with these indices in the control group. In Dox + PM group, the ejection fraction, fractional shortening, myocardial contractility index, maximum rate of pressure development and heart work were significantly higher than in Dox group and did not differ from the control values. These functional alterations were combined with a significant increase in the content of myocardial adenine nucleotide pool and creatine in animals of Dox + PM group compared with these parameters in animals treated with Dox alone. The rate of mitochondrial respiration in LV fibers isolated from the hearts of animals of Dox + PM group was higher than in Dox group.

Conclusion. Treatment with PM prevented the development of LV systolic dysfunction in animals received Dox. This beneficial effect was due to an improvement in oxidative phosphorylation and preservation of myocardial adenine nucleotide pool.

Keywords: doxorubicin, plastomitin, cardiomyopathy, rat, CHF, energy exchange, myocardial contractility.

Сведения об авторах:

Лаборатория экспериментальной патологии сердца Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России:

Лакомкин Владимир Леонидович — к. м. н., в. н. с., тел.: (495) 414-67-55. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5155-7699>

Капелько Валерий Игнатьевич — д. м. н, проф., гл. н. с., тел.: (495) 414-67-54. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3096-7434>

Абрамов Александр Александрович — н. с., тел.: (495) 414-67-55. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8294-8273>

Лукошкова Елена Владимировна — д. м. н., в. н. с., тел.: (495) 414-67-51. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1564-3469>

Лаборатория метаболизма сердца Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России:

Студнева Ирина Михайловна — к. б. н., в. н. с., тел.: (495) 414-67-37. ORCID: 0000-0002-7904-3817.

Писаренко Олег Иванович — д. б. н., гл. н. с., тел.: (495) 414-67-64. ORCID: 0000-0002-1894-5761.

Вeselova Оксана Михайловна — к. б. н., с. н. с., тел.: (495) 414-67-37. ORCID: 0000-0002-9132-8866.

Отдел ультразвуковых методов исследования Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России:

Провсирнин Антон Викторович — врач функциональной диагностики отдела ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова, тел.: (495) 414-67-49. E-mail: fo_ton@mail.ru

Введение

Сократительная функция кардиомиоцитов обеспечивается взаимодействием трех клеточных систем — системой ионного транспорта, сократительного аппарата и митохондриями, поставляющими энергию для этих систем. Ключевым звеном в этой системе являются ионы Ca^{++} . Повышение их уровня в миоплазме при возбуждении активирует акт сокращения миофибрилл, и одновременно часть ионов Ca^{++} попадает в митохондрии, где Ca^{++} выступает в роли активатора некоторых ключевых ферментов цикла Кребса [1], ускоряя темп синтеза АТФ. Если же по каким-то причинам митохондрии не смогут поставлять нужное количество АТФ для сокращения-расслабления, возникает опасность нерегулируемого повышения Ca^{++} в цитоплазме — это чревато возникновением аритмий или гибелью клетки. Поэтому митохондрии постоянно контролируют количество Ca^{++} -активатора посредством выделения супероксида, обязательно образующегося при прохождении молекул кислорода по электронно-транспортной цепи митохондрий.

Тиоловые группы цистеина белков СР и кальциевых каналов очень чувствительны к редокс-регуляторам [2, 3]. При этом супероксид, окисляя тиоловые группы в умеренных дозах, облегчает выход Ca^{++} из саркоплазматического ретикулума, а в повышенных дозах оказывает противоположное действие. Поэтому в условиях окислительного стресса митохондрии ограничивают выделение Ca^{++} из ретикулума, чтобы снизить функцию и ограничить энергозатраты.

Окислительный стресс в миокарде закономерно возникает в условиях гипоксии-реоксигенации, ишемии-реперфузии, а также при повреждении митохондрий. Одним из распространенных факторов повреждения митохондрий миокарда является эффективный антиопухольный антибиотик доксорубин, применение которого вызывает развитие кардиомиопатии [4]. В результате доксорубин изменяет энергетику кардиомиоцитов, снижая способность митохондрий к окислительному фосфорилированию и нарушая перенос энергии из митохондрий к мио-

фибриллам [5]. Для уменьшения степени повреждения миокарда мы решили использовать синтезированный в МГУ митохондриально-ориентированный антиоксидант SkQ1 (коммерческий препарат пластомитин, ПМ) [6]. Он проникает в клетки и затем в митохондрии благодаря слабому положительному заряду трифенилфосфония, перенося туда молекулу пластохинона — мощного растительного антиоксиданта. Препарат SkQ1 значительно уменьшал аритмии, вызванные пероксидом водорода [6], а также уменьшал размеры инфаркта миокарда при ишемии и реперфузии [7] и улучшал восстановление функции сердца после ишемии-реперфузии [8]. Однако исследования, выполненные с применением митохондриальных антиоксидантов при ХСН, в современной литературе отсутствуют. В связи с этим целью данной работы состояла в изучении влияния введения ПМ в организм лабораторных животных на повреждения метаболизма и функции сердца, возникающие при длительном применении ДОКС.

Методика

В работе использованы крысы-самцы вистар весом 250–300 г. Исходно было отобрано 34 животных. Все манипуляции с лабораторными животными производили в соответствии с Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными, с требованиями этического комитета ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ и принципами национального стандарта ГОСТП 53434-2009. Крыс после ЭхоКГ разделили на 3 группы: 10 — в контрольной и по 12 голов в экспериментальных группах с ДОКС и ДОКС+ПМ. ДОКС (Адриабластин, Pfizer, Германия) вводили подкожно в дозе 2 мг/кг еженедельно в течение 5 недель, причем половина животных наряду с ДОКС подкожно получала ПМ в дозе 0,32 мг/кг ежедневно. Животным контрольной группы 5 недель вводили подкожно равный объем физиологического раствора. Перед началом введения препаратов и через 8 недель у всех крыс была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ).

Трансторакальная ЭхоКГ была выполнена на аппарате фирмы FUJIFILM VisualSonics модель Vevo 1100 (Нидерланды) с линейным датчиком 13–24 МГц и максимальной глубиной лоцирования 30 мм. У крыс под наркозом (Золетил 100, Virbac Sante Animale, Франция, 5 мг/кг) выбривали переднюю стенку грудной клетки, использовали парастеральный доступ по короткой и длинной осям. В В-режиме измеряли диастолические и систолические размеры ЛЖ, на их основе рассчитывали объем ЛЖ в диастоле и систоле, толщину стенок, а также фракцию выброса. Полученные изображения сохраняли на приборе Vevo 1100 для дальнейшего анализа и затем их архивировали на внешних носителях.

Инвазивное исследование сократительной функции сердца выполняли у наркотизированных (Золетил 100, 5 мг/кг) крыс при помощи стандартного PV-катетера FTH-1912B-8018, усилителя ADV 500 (Transonic, Канада), а также АЦП PowerLab 4/35 с программой LabChart 8.1 (ADInstruments, Австралия). Левый желудочек (ЛЖ) катетеризировали через правую сонную артерию PV-катетером, а яремную вену — полиэтиленовым катетером PE-60. Регистрацию параметров гемодинамики и сократительной функции начинали после поиска оптимального места расположения измерительного катетера в ЛЖ путем перемещения вдоль длинной оси желудочка.

Для изучения энергетических метаболитов у части животных под наркозом выполняли торакотомию и быстро замораживали сердца щипцами Волленбергера, охлажденными в жидком азоте. Замороженную ткань гомогенизировали в холодной 6%-ной HClO_4 (10 мл/г ткани) в гомогенизаторе Ultra-Turrax T-25 (IKA-Labortechnik, Германия). Белки осаждали центрифугированием (центрифуга Sorvall RT1, Thermo Fisher Scientific, США) при 2800 g в течение 10 минут при 40 °С. Супернатанты нейтрализовали 5 М K_2CO_3 до pH 7,4. Осадок KClO_4 отделяли центрифугированием в тех же условиях. Безбелковые экстракты хранили при –200 °С до определения метаболитов. Сухой вес гомогенизированной ткани определяли после высушивания образцов в течение суток при 110 °С. АТФ и ФКр в тканевых экстрактах определяли энзиматически, используя глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, гексокиназу и креатинкиназу [9]. Содержание АДФ и АМФ в тканевых экстрактах определяли с помощью миокиназы, пируваткиназы и лактатдегидрогеназы [10]. Для определения креатина использовали сопряженные реакции с креатинкиназой, пируваткиназой и лактатдегидрогеназой [11]. Лактат определяли с помощью лактатдегидрогеназы [12]. Измерения выполнены на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (Япония). Содержание метаболитов выражали в мкмоль/г сухого веса. Измерения, выполненные после опыта, занимали несколько больше времени в связи с необходимостью аккуратного удаления катетера из ЛЖ. Скинирование сапонином волокон из миокарда ЛЖ проводили как указано в работе [13]. Исследуемую часть ЛЖ сердца крысы вырезали и немедленно помещали в охлажденный раствор А, содержащий 2,77 мМ CaK_2EGTA , 7,23 мМ K_2EGTA , 6,56 мМ $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0,5 мМ DTT, 50 мМ KMES, 20 мМ имидазол, 20 мМ таурин, 5,3 мМ АТР, 15 мМ фосфокреатин (pH=7,1). Выделенные со стороны эндокарда параллельные волокна были разделены на пучки длиной 3–4 мм и толщиной около 1 мм. Волокна инкубировали в растворе А с сапонином (50 мкг/мл) в течение 30 минут при температуре 4 °С и перемешивании с целью частичного скинирования мембраны [14]. Затем

пучки волокон отмывали от сапонины и инкубировали в течение 30 минут (3 раза по 10 минут) в растворе Б: 2,77 мМ CaK_2EGTA , 7,23 мМ K_2EGTA , 1,38 мМ MgCl_2 , 0,5 мМ DTT, 100 мМ KMES, 20 мМ имидазол, 20 мМ таурин, 3 мМ K_2HPO_4 (pH=7,1), содержащим 2 мг/мл бычьего сывороточного альбумина, свободного от жирных кислот. Дыхание митохондрий оценивали с помощью электрода Кларка и полярографа Oxygraph plus system (Hansatech Instr., UK) при 22 °С, были выбраны следующие параметры: скорость потребления кислорода на субстратах, в качестве которых использовались 10 мМ глутамат и 5 мМ малат. АДФ-зависимую скорость дыхания стимулировали 2 мМ АДФ. После измерений волокна извлекали из полярографической ячейки, высушивали при температуре +95 °С и затем взвешивали, что позволяло нормировать параметры дыхания на 1 мг сухого веса. Статистическая обработка результатов была выполнена с применением t-теста Стьюдента.

Результаты

Исходные показатели ЭхоКГ в исследуемых группах животных не различались (таблица 1а). В дальнейшем мы сравнивали экспериментальные группы животных с контрольной группой того же помета и возраста, а не с исходными показателями в группах, так как со временем по мере роста животных эти показатели изменялись.

Введение ДОКС сопровождалось задержкой роста животных — их масса незначительно увеличилась по сравнению с исходной и через 8 недель была снижена на 20% по сравнению с контрольными животными. Результаты ЭхоКГ-исследования, выполненного через 8 недель после начала введения ДОКС, показали наличие систолической дисфункции сердца (таблица 1б). Фракция выброса и фракция укорочения были снижены на 22–23%, это сочеталось с уменьшением диастолического объема ЛЖ на 28%.

Крысы, которым одновременно с ДОКС вводили ПМ, также замедляли свой рост, их вес был меньше на 13% по сравнению с контролем, но все же был выше по сравнению с крысами, получавшими только ДОКС. Конечный диастолический объем ЛЖ у них был снижен на 34%, но фракция выброса и фракция укорочения не отличались от контроля и были достоверно выше на 22 и 18% соответственно по сравнению с группой ДОКС. Таким образом, применение ПМ предотвратило развитие систоли-

Таблица 1а. Исходные ЭхоКГ-показатели функции сердца крыс до начала эксперимента

	Контроль	ДОКС	ДОКС+ пластомитин
Количество животных	10	12	12
Вес, г	341±20	353±28	319±9
ЧСС/мин.	475±17	459±16	467±34
КДО, мл	0,29±0,08	0,22±0,03	0,26±0,06
ФВ, %	83±3	81±5	76±10
ФУ, %	49±2	48±3	45±6
Е/а	2,08±0,17	2,33±0,31	2,15±0,1

Таблица 16. ЭхоКГ-показатели функции сердца крыс через 8 недель исследования

	Контроль	ДОКС	ДОКС+ пластомицин
Количество животных	8	12	12
Вес, г	440±15	354±9 ***	383±6 ** #
ЧСС/мин.	432±19	433±5	444±7
КДО, мл	0,29±0,04	0,21±0,01 **	0,19±0,01 **
ФВ, %	71±3	55±2,5 **	67±2,4###
ФУ, %	42±2	33±1,5 **	39±1,4#
Е/а	2,37±0,14	2,26±0,05	2,12±0,08

Примечание. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем. # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ по сравнению с ДОКС.

ческой дисфункции у животных, получавших ДОКС. Показатель Е/а, характеризующий скорость быстрого наполнения ЛЖ, был немного снижен в обеих экспериментальных группах по сравнению с контролем.

Измерение показателей энергетического обмена в миокарде, выполненное с помощью быстрого замораживания сердца *in situ* в жидком азоте, показало, что у крыс, получавших ДОКС, уровень АТФ, так же как и общий пул адениннуклеотидов, близок к контрольным величинам (таблица 2). Однако содержание фосфокреатина (ФКр) и отношение ФКр/АТФ было снижено вдвое. Эти изменения сочетались со значительным повышением уровня лактата, что свидетельствует о мобилизации анаэробного гликолиза.

У крыс, которым одновременно с ДОКС вводили ПМ, наблюдалось еще большее снижение ФКр и отношения ФКр/АТФ, а также повышение уровня лактата. Однако наряду с этими типичными для действия ДОКС изменениями были выявлены положи-

тельные изменения в содержании адениннуклеотидов. Их общий пул был выше, чем в контроле, за счет повышенного содержания АДФ. Естественно, что и уровень АДФ, и общий пул адениннуклеотидов были достоверно выше по сравнению с величинами в группе, получавшей только ДОКС. Содержание креатина в группе ДОКС+ПМ было достоверно выше, чем в группе ДОКС и в контроле при неизменном содержании общего креатина.

Также энергетические метаболиты в группе ДОКС были измерены после острого опыта. При этом пул адениннуклеотидов сохранялся, но содержание фосфокреатина и отношение ФКр/АТФ было снижено в три раза по сравнению с этими показателями в группе ДОКС до опыта, а содержание лактата было повышено вдвое, что, вероятно, связано с задержкой извлечения сердца, как указано в методике.

В специальной серии опытов в каждой группе ($n=4$) было измерено дыхание митохондрий в сканированных волокнах ЛЖ. Скорость дыхания в состоянии V4 (в отсутствие АДФ) и V3 (при добавлении АДФ) в миокарде крыс, получавших ДОКС, была снижена по сравнению с контролем (1,0±0,3 и 3,9±1,0 против 1,7±0,2 и 11,8±3,8 нмоль O_2 /мин./мг сухого веса). В группе с добавлением ПМ эти величины составляли соответственно 1,8±0,7 и 6,7±1,8 нмоль O_2 /мин./мг сухого веса, то есть были почти вдвое выше, чем в группе ДОКС.

Катетеризация ЛЖ позволила получить представление о состоянии сократимости миокарда и сократительной функции сердца (таблица 3). Выяснилось, что применение ДОКС не изменило величину минутного объема, отнесенного к единице массы, но существенно изменило параметры функции миокарда. Так, частота сокращений была снижена на 23%, а КДО — на 19%. Фракция выброса была меньше на 24% за счет сниженного индекса сократимости миокарда на 27% и максимальной скорости развития давления более чем вдвое. Естественно, была снижена на 34% и работа сердца. Систолическая дисфункция этих сердец сочеталась, однако, с мало измененной максимальной скоростью выброса из ЛЖ.

Таблица 2. Показатели энергетического метаболизма сердца крыс через 8 недель исследования

	Контроль	ДОКС	ДОКС+ пластомицин	ДОКС
	Перед острым опытом			После острого опыта
Количество животных	3	5	6	10
АТФ	13,7±0,8	10,9±2,0	13,5±1,3	11,2±1,1
АДФ	5,7±0,2	5,7±0,4	7,5±0,4 *#	8,3±0,4
АМФ	1,5±0,4	1,2±0,2	2,6±0,5	3,0±0,3
ΣАН	21,0±0,3	17,8±1,8	23,7±0,9 #	22,1±1,5
ЭЗ	0,79±0,03	0,76±0,04	0,73±0,03	0,69±0,01
ФКр	27,4±0,3	13,1±4,9 *	8,5±2,3 ***	4,3±1,5
Кр	40,3±0,7	38,2±4,1	53,8±2,3 ***#	56,4±2,1***#
ΣКр	67,7±0,9	51,3±4,4 *	62,2±2,9	59,3±2,8
ФКр/АТФ	2,01±0,12	1,01±0,3 *	0,57±0,14 ***	0,31±0,09
Лактат	1,7±0,3	16,7±4,8 *	22,2±6,4 *	36,4±4,9

Примечание. ΣАН — общий фонд адениннуклеотидов (АТФ+АДФ+АМФ), ЭЗ — энергетический заряд кардиомиоцитов (АТФ+0,5АДФ)/ΣАН, ФКр — фосфокреатин, Кр — креатин, ΣКр — общий креатин (ФКр+Кр). * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем. # $p < 0,05$ по сравнению с группой ДОКС перед опытом.

Таблица 3. Гемодинамические показатели сердца крыс

	Контроль	ДОКС	ДОКС+ пластомитин
Количество животных	7	8	7
Минутный объем, мл/мин./г	0,31±0,02	0,28±0,02	0,27±0,02
Частота сокращений, уд./мин.	361±4	277±15 ***	372±15 #
Конечнодиастолический объем, мл	0,48±0,02	0,39±0,02 *	0,35±0,03 **
Фракция выброса, %	63±2	48±5 *	59±5
Макс. скорость развития давления, мм рт. ст./с	13 290±979	6470±794 ***	10 540±597 #
Индекс сократимости, с-1	128±9	94±6 *	112±5
Работа сердца, мм рт. ст. х мл	44,8±4,2	29,7±3,6 *	31,0±2,1
Конечнодиастолическое давление в ЛЖ, мм рт. ст.	3,0±0,5	5,5±0,9 *	6,6±1,7
Макс. скорость выброса, мл/мин.	11,2±1,1	8,4±0,9	8,6±1,1
Артериальная эластичность Ea, mmHg/μL	0,43±0,06	0,29±0,02 *	0,51±0,06 #

Примечание. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем. # $p < 0,001$ по сравнению с группой доксорубицина.

Крысы, получавшие ДОКС+ПМ, имели значительно лучшие функциональные показатели. Так, частота сокращений, фракция выброса, индекс сократимости миокарда, максимальная скорость развития давления и работа сердца превышали величины в группе ДОКС и достоверно отличались от контрольных величин. Показатель артериальной эластичности Ea, сниженный в группе ДОКС на 33%, был нормализован в группе с добавлением ПМ. Таким образом, применение ПМ одновременно с ДОКС предотвратило развитие систолической дисфункции, развивающейся под влиянием этого антрациклина.

Обсуждение

Основной результат данной работы состоит в том, что применение ПМ вместе с ДОКС предотвратило развитие систолической дисфункции при формировании ХСН. Этот впервые полученный результат был подтвержден как при неинвазивном (ЭхоКГ), так и при инвазивном (катетеризация ЛЖ) исследовании. Отличительными чертами действия ПМ являются сохранение высокой частоты сокращений, усиление сократимости миокарда и повышение артериальной эластичности при уменьшенном объеме ЛЖ. Обсуждение особенностей ремоделирования сердца при действии ПМ выполнено в другой статье [15].

Можно было ожидать, что повышение сократимости миокарда связано с улучшением энергетического состояния миокарда. Однако показатели энергетического обмена в миокарде этой группы оказались не лучшими по сравнению с группой животных, получавших только ДОКС. Более того, содержание фосфокреатина и отношение ФКр/АТФ в группе ДОКС+ПМ было еще ниже, чем в группе ДОКС. Неожиданным для действия ПМ было повышение уровня АДФ и общего фонда адениннуклеотидов не только по сравнению с группой ДОКС, но и с контролем. Причиной такого накопления адениннуклеотидов при значительно сниженном уровне фосфокреатина, вероятно, является нарушение преобразования молекул АТФ в ФКр, осуществляемое митохондриальной креатинфосфокиназой (МтКФК).

Действительно, имеются сведения о нарушении функции этого фермента при доксорубициновом повреждении миокарда — наиболее быстро нарушается связывание МтКФК с мембраной митохондрий и снижается ее активность [16]. Эти эффекты, по-видимому, обусловлены связыванием ДОКС с кардиолипином, образующим комплекс с молекулой МтКФК [1, 16]. Наряду с этим нарушается и фосфорилирование АМР киназы, а также ее субстрата ацетил-СоА-карбоксилазы [17]. Очевидным следствием этого является нарушение работы ферментов цикла Кребса с последующим снижением окислительного фосфорилирования, стимулированного как АДФ, так и креатином [18]. Поэтому наши данные, показавшие почти двукратное увеличение скорости дыхания в скинированных волокнах ЛЖ миокарда крыс, получавших ПМ, могут свидетельствовать о меньшей степени повреждения митохондрий. Также и значительно повышенный общий фонд адениннуклеотидов в этой группе предполагает улучшение окислительного фосфорилирования. Кроме того, увеличение содержания креатина в сердцах животных группы ДОКС+ПМ может способствовать уменьшению окислительного стресса, индуцируемого введением ДОКС [19].

Начальное действие ДОКС на кардиомиоциты сопряжено с изменением экспрессии генов, кодирующих ферменты гликолиза и цикла Кребса [20], которое имеет компенсаторный характер. Наблюдаемое в миокарде крыс группы ДОКС повышенное накопление лактата согласуется с таким представлением. Дальнейшее токсическое действие ДОКС на митохондрии кардиомиоцитов, вероятно, неодинаково. Больше всего должны повреждаться поверхностно расположенные субсарколеммальные митохондрии, отличающиеся наиболее высоким содержанием белков (около 50% всего пула) и высокой скоростью синтеза белков [21]. Эти митохондрии отличаются повышенной чувствительностью к физическим нагрузкам и к окислительному стрессу. Они тесно контактируют с мембранами саркоплазматического ретикулума и, вероятно, обеспечивают энергией процесс сопряжения возбуждения с сокращением. Защитное действие ПМ, наблюдаемое в наших опытах при окислительном стрессе или действии адреналина, в наибольшей степени проявлялось именно в предотвращении аритмий [6–8]. Интерфибрилярные митохондрии отличаются наиболее высокой

скоростью дыхания и синтеза АТФ, что вполне объяснимо необходимостью поставлять большие количества АТФ в саркомеры [22]. Поэтому они в большей степени изменяются при длительном действии ДОКС, что проявляется развитием субконтрактуры миокарда и повышением диастолического давления в ЛЖ.

Заключение

Применение митохондриального антиоксиданта ПМ предотвращало развитие у крыс систолической дисфункции, вызванной длительным введением ДОКС. Защитное действие ПМ проявлялось в сохранении частоты сокращений, увеличении сократимости миокарда и повышении артериальной эластичности. Эти эффекты сочетались с изменением энергетического состояния сердца: более высоким содержанием АДФ и общего фонда адениннуклеотидов и четкой тенденцией к увеличению скорости дыхания митохондрий в волокнах ЛЖ. Эти результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения возможности снижения дисфункции ЛЖ, вызванной химиотерапией антрациклинами, с помощью этого соединения.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ №18-015-00271 и № 18-015-00008.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В.И. Капелько, О.И. Писаренко.

Сбор и обработка материала: В.Л. Лакомкин, А.А. Абрамов, И.М. Студнева, А.В. Просвирнин, Е.В. Лукошкова, О.М. Веселова.
Статистическая обработка: И.М. Студнева, Е.В. Лукошкова, А.А. Абрамов.

Написание текста: В.И. Капелько, О.И. Писаренко, В.Л. Лакомкин.

Редактирование: В.И. Капелько, И.М. Студнева, Е.В. Лукошкова, В.Л. Лакомкин, О.И. Писаренко.

Автор, ответственный за контакт с редакцией: Лакомкин Владимир Леонидович (Lakomkin Vladimir Leonidovich),

Раб. тел.: (495) 414-67-55.

Моб. тел.: 8 (916) 089-22-40.

E-mail: v.lakomkin@yandex.ru

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Поступила 15.12.2019

Принята в печать 29.12.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mitya M.A., Edwards J.G. Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms. *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculture*. 2016; 10: 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2015.11.004>
2. Singal P.K., Iliskovic N., Li T., Kumar D. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. Federation of American Societies for Experimental. *Biology Journal*. 1997; 11: 931–936. <https://doi.org/10.1096/fasebj.11.12.9337145>
3. Nohl H., Gille L., Staniek K. The exogenous NADH dehydrogenase of heart mitochondria is the key enzyme responsible for selective cardiotoxicity of anthracyclines. *Zeitschrift für Naturforschung C*. 1998; 53 (3–4): 279–85.
4. Tokarska-Schlattner M., Wallimann T., Schlattner U. Alterations in myocardial energy metabolism induced by the anti-cancer drug doxorubicin. *Comptes Rendus Biologies*. 2006; 329 (9): 657–668. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2005.08.007>
5. Skulachev V.P., Anisimov V.N., Antonenko Yu.N., Bakeeva L.E., Chernyak B.V., Elichev V.P., Filenko O.F., Kalinina N.I., Kapelko V.I., Kolosova N.G., Kopnin B.P., Korshunova G.A., Lichinitser M.R., Obukhova L.A., Pasyukova E.G., Pisarenko O.I., Roginsky V.A., Ruuge E.K., Senin I.I., Severina I.I., Skulachev M.V., Spivak I.M., Tashlitsky V.N., Tkachuk V.A., Vyssokikh M.Yu., Yaguzhinsky L.S., Zorov D.B. An attempt to prevent senescence: A mitochondrial approach. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009; 1787: 437–461. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2008.12.008>
6. Bakeeva L.E., Barskov I.V., Egorov M.V., Isaev N.K., Kapelko V.I., Kazachenko A.V., Kirpatovskiy V.I., Kozlovskiy S.V., Лакомкин В.Л., Левина С.В., Писаренко О.И., Плотников Е.Ю., Сапрунова В.Б., Серебрякова Л.И., Скулачев М.В., Стельмашук Е.В., Студнева И.М., Цкитишвили О.В., Васильева А.К., Викторов И.В., Зоров Д.Б., Скулачев В.П. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Терапия некоторых старческих патологий, опосредованных АФК (сердечной аритмии, инфарктов сердца и почки и инсульта головного мозга). *Биохимия*. 2008; 73 (12): 1607–1621. [Bakeeva L.E., Barskov I.V., Egorov M.V., Isaev N.K., Kapelko V.I., Kazachenko A.V., Kirpatovskiy V.I., Kozlovskiy S.V., Lakomkin V.L., Levina S.B., Pisarenko O.I., Plotnikov E.Yu., Saprunova V.B., Serebryakova L.I., Skulachev M.V., Stelmashuk E.V., Studneva I.M., Tskitishvili O.V., Vasil'eva A.K., Viktorov I.B., Zorov D.B., Skulachev V.P. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 2. Treatment of some ROS- and age-related diseases (heart arrhythmia, heart infarctions, kidney ischemia, and stroke). *Biochemistry (Mosc)*. 2008; 73 (12): 1288–99. (In Russ.)].DOI: 10.1134/s000629790812002x
7. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Капелько В.И. Митохондриальный антиоксидант SkQ1 уменьшает интенсивность желудочковых аритмий, вызванных адреналином. *Кардиология*. 2011; 51 (11): 69–73. ISSN: 0022-9040 [Lakomkin V.L., Abramov A.A., Kapelko V.I. Mitochondrial antioxidant SkQ1 reduces the intensity of adrenaline-induced ventricular arrhythmias. *Kardiologiya*. 2011; 51 (11): 69–73. (In Russ.)]
8. Лакомкин В.Л., Капелько В.И. Защитный эффект митохондриального антиоксиданта SkQ1 при ишемии и реперфузии сердца. *Кардиология*. 2009; 49 (10): 55–60. [Lakomkin V.L., Kapelko V.I. The protective effect of mitochondrial antioxidant SkQ1 in ischemia and reperfusion of the heart. *Kardiologiya*. 2009; 49 (10): 55–60. (In Russ.)]. PMID: 19845521
9. Lamprecht W., Stein P., Heinz F., Weisser H. Creatine Phosphate. Methods of enzymatic analysis. Ed. Bergmeyer H.U. 2nd ed. N.Y.: Academic Press, 1974. V. 4. P. 1777–1781.
10. Jaworek D., Gruber W., Bergmeyer H.U. Adenosine-5'-diphosphate and Adenosine-5'-monophosphate. Methods of enzymatic analysis. Ed. Bergmeyer H.U. 2nd ed. N.Y.: Academic Press, 1974. V. 4. P. 2127–2131.
11. Bernt E., Bergmeyer H.U., Mollering H. Creatine. Methods of enzymatic analysis. Ed. Bergmeyer H.U. 2nd ed. N.Y.: Academic Press, 1974. V. 4. P. 1772–1776.
12. Gutman I., Wahlenfeld A.W.L. L-(+)-Lactate. Methods of enzymatic analysis. Ed. Bergmeyer H.U. 2nd ed. N.Y.: Academic Press, 1974. V. 3. P. 1464–1467.
13. Studneva I., Palkeeva M., Veselova O., Molokoedov A., Ovchinnikov M., Sidorova M., Pisarenko O. Protective effects of a novel agonist of galanin receptors against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Cardiovascular Toxicology*. 2019, 19 (2): 236–246. <https://doi.org/10.1007/s12012-018-9483-x>
14. Saks V.A., Veksler V.I., Kuznetsov A.V., Kay L., Sikk P., Tiivel T., Tranqui L., Olivares J., Winkler K., Wiedemann F., Kunz W.S. Permeabilized cell and skinned fiber techniques in studies of mitochondrial function in vivo. *Mol. Cell. Biochem*. 1998; 184 (1–2): 81–100. PMID: 9746314
15. А.А. Абрамов, В.Л. Лакомкин, А.В. Просвирнин, В.И. Капелько. Митохондриальный антиоксидант пластомилин улучшает функцию сердца при доксорубициновой кардиомиопатии. *Кардиология*. 2019; 59 (6): 35–41. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.2649 14
16. Tokarska-Schlattner M., Wallimann T., Schlattner U. Multiple interference of anthracyclines with mitochondrial creatine kinases: preferential damage of the cardiac isoenzyme and its implications for drug cardiotoxicity. *Molecular Pharmacology*. 2002; 61 (3): 516–523. <https://doi.org/10.1124/mol.61.3.516>
17. Tokarska-Schlattner M., Zaugg M., da Silva R., Lucchinetti E., Schaub M.C., Wallimann T., Schlattner U. Acute toxicity of doxorubicin on isolated perfused heart: response of kinases regulating energy supply. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2005; 289 (1): H37-H47. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01057.2004>

18. Tokarska-Schlattner M., Dolder M., Gerber I., Speer O., Wallimann T., Schlattner U. Reduced creatine-stimulated respiration in doxorubicin challenged mitochondria: particular sensitivity of the heart. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2007; 1767 (11): 1276–1284. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2007.08.006>
19. Wallimann T., Tokarska-Schlattner M., Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids*. 2011; 40 (5): 1271–1296. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0877-3>
20. Tokarska-Schlattner M., Lucchinetti E., Zaugg M., Kay L., Gratia S., Guzun R., Saks V., Schlattner U. Early effects of doxorubicin in perfused heart: transcriptional profiling reveals inhibition of cellular stress response genes. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2010; 298 (4): R1075–R1088. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00360.2009>
21. Boengler K., Kosiol M., Mayr M., Schulz R., Rohrbach S. Mitochondria and ageing: role in heart, skeletal muscle and adipose tissue. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017; 8 (3): 349–369. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12178>
22. Schwarzer M., Schreppe A., Amorim P.A., Osterholt M., Doenst T. Pressure overload differentially affects respiratory capacity in interfibrillar and subsarcolemmal mitochondria. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*. 2013; 304 (4): H529–H537. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00699.2012>

<https://10.36396/MS.2020.10.18.005>

Госпитальные результаты каротидной эндартерэктомии у пациентов со стенозами сонных артерий различной локализации

С.С. НЕДОСЕЕВ, В.К. БОРЗЕНКОВ, А.П. ЛЕГОТИН

ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша»

Резюме

На сегодняшний день ишемический инсульт занимает лидирующее место в структуре всех острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в нашей стране. Одним из немногих способов профилактики неблагоприятных цереброваскулярных событий вследствие окклюзий и стенозов внутренней сонной артерии является каротидная эндартерэктомия (КЭЭ). Необходимость данного исследования продиктована относительной неизученностью результатов данного метода лечения и осложнений, которые потенциально могут возникнуть.

Цель исследования. Сравнительный анализ госпитальных исходов каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) у пациентов с различной выраженностью окклюзионно-стенозных изменений внутренней сонной артерии (ВСА).

Материал и методы. В одноцентровое ретроспективное нерандомизированное исследование было включено 513 пациентов, которым выполнялась КЭЭ в период с 2015 по 2019 год. В зависимости от степени стеноза контралатеральной ВСА все больные распределены на четыре группы: 1-я группа — стеноз до 60% (45,7%; n=234); 2-я группа — стеноз 60–90% (20,2%; n=103); 3-я группа — стеноз 90–99% (25,4%; n=130); 4-я группа — окклюзия (12,7%; n=46). Конечными точками исследования стали такие неблагоприятные сердечно-сосудистые события, как смерть, инфаркт миокарда (ИМ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)/транзиторная ишемическая атака (ТИА), клинически значимое кровотечение по шкале Bleeding Academic Research Consortium (BARC).

Результаты. В госпитальном периоде наблюдения неблагоприятных событий, как смерть, ИМ, ОНМК/ТИА, не наблюдалось. Наиболее часто встречающимся осложнением явилось значительное кровотечение, которое потребовало ревизии раны. Суммарная частота сердечно-сосудистых неблагоприятных событий в общей выборке не превысила 2,1%.

Заключение. Установлено отсутствие связи между стенозом ВСА различной локализации и частотой неблагоприятных событий.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, контралатеральное поражение, внутренняя сонная артерия, двусторонние стенозы.

Hospital results of carotid endarterectomy in patients with carotid artery stenosis of different localization

S.S. NEDOSEEV, V.K. BORZENKOV, A.P. LEGOTIN

«Kemerovo regional clinical cardiology dispensary named after academician L. S. Barbarash»

Summary

To date, ischemic stroke takes the leading place in the structure of all acute cerebrovascular accidents (CVA) in our country. One of the few ways to prevent adverse cerebrovascular events due to occlusions and stenosis of the internal carotid artery is carotid endarterectomy (CEE). The need for this study is based on the relative lack of knowledge for results of this method of treatment, complications that could potentially occur.

Purpose of the study. Comparative analysis of hospital (inpatient) outcomes for carotid endarterectomy (CEE) in patients with occlusive-stenotic changes in the internal carotid artery (ICA) of varying severity.

Material and methods. A single-center, retrospective, non-randomized study included 513 patients who underwent CEE from 2015 till 2019. Depending on the degree of stenosis in the contralateral ICA, all patients are divided into four groups: Group 1 — stenosis up to 60% (45.7%; n=234); Group 2 — stenosis by 60–90% (20.2%; n=103); Group 3 — stenosis by 90–99% (25.4%; n=130); Group 4 — occlusion (12.7%; n=46). The endpoints of the study were adverse cardiovascular events such as death, myocardial infarction (MI), acute cerebrovascular accident (CVA) / transient ischemic attack (TIA), clinically significant bleeding according to the Bleeding Academic Research Consortium (BARC) scale.

Results. No adverse events such as death, MI, stroke / TIA, were reported during hospital follow-up. The most common complication was significant hemorrhage which required wound exploration. The total frequency of cardiovascular adverse events in the total sample (ITT) did not exceed 2.1%.

Conclusion. The absence of relation between the ICA stenosis of various localization and frequency of adverse events was established.

Keywords: carotid endarterectomy, contralateral lesion, internal carotid artery, bilateral stenosis.

Сведения об авторах:

Недосеев Станислав Сергеевич — научный сотрудник ГБУЗ КО КОККА им. акад. Л.С. Барбараша: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. e-mail: stanislav.nedoseev@mail.ru

Борзенков Влас Кириллович — научный сотрудник ГБУЗ КО КОККА им. акад. Л.С. Барбараша: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

Леготин Александр Павлович — научный сотрудник ГБУЗ КО КОККА им. акад. Л.С. Барбараша: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

Корреспонденцию направлять по адресу: 650033, г. Кемерово, ул. 40 лет Октября, д. 23, кв. 65, на имя Недосеев Станислав Сергеевич или на электронную почту: stanislav.nedoseev@mail.ru

Введение

Окклюзионно-стенотическое поражение артерий брахиоцефального бассейна — одна из причин развития ишемического инсульта, а также прогрессирования хронической ишемии головного мозга (ХИГМ). Те лекарственные средства, которые применяются для лечения атеросклероза, способствуют регрессии заболевания, но полностью от атеросклеротических бляшек не избавляют. В связи с этим разработана методика хирургического лечения — каротидная эндартерэктомия (КЭЭ). Имеющиеся исследования говорят, что КЭЭ является одновременно лечебным и диагностическим мероприятием, восстанавливая проходимость ВСА, а также активизируя нейропластические процессы в головном мозге, что, безусловно, помогает в восстановлении утраченных когнитивных функций [2].

На основании других исследований, риск периоперационных осложнений КЭЭ колеблется от 2 до 5,1% [3]. Выбор стратегии лечения у больных с разной степенью стеноза контралатеральной ВСА важен в случае двустороннего окклюзионно-стенотического поражения ВСА. Более выраженный неврологический дефицит у данной категории пациентов объясняется длительной гипоперфузией на фоне пережатия ипсилатеральной ВСА.

Современная литература скудна данными, отражающими результаты КЭЭ у пациентов с разной степенью выраженности стеноза контралатеральной ВСА. Мы можем предположить, что у больных с окклюзией ВСА отрицательный эффект хирургической ишемии-реперфузии будет более выраженным, чем у пациентов со значимыми стенозами или с отсутствием стеноза, из-за дефицита коллатерального кровотока.

Цель исследования — сравнительный анализ госпитальных исходов каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) у пациентов с различной выраженностью окклюзионно-стенотических изменений внутренней сонной артерии (ВСА).

Материалы и методы

В одноцентровое ретроспективное нерандомизированное исследование были включены 513 пациентов, которым выполнялась КЭЭ в период с 2015 по 2019 год. Сформулированы показания к операции.

Противопоказания для проведения каротидной эндартерэктомии сформулированы в таблице №2.

Среди 513 прооперированных пациентов 289 человек (56%) имели сопутствующую патологию. Структура коморбидности представлена следующим образом: I—II функциональный класс (ФК) стенокардии отмечен более чем у половины больных, паци-

Таблица 1. Показания к каротидной эндартерэктомии

№	Показание к операции
1	Стеноз внутренней сонной артерии более 60%, с клиникой в виде нарушения мозгового кровообращения
2	Поражения внутренней сонной артерии (ВСА) со стенозами 50–60% при наличии нестабильной атеросклеротической бляшки и/или ОНМК/транзиторной ишемической атаки (ТИА) за последние 6 месяцев
3	Латентные стенозы ВСА от 70 до 99%

енты с более высоким ФК стенокардии в настоящем исследовании отсутствовали, каждый пятый из выборки страдал сахарным диабетом. У значительной части больных в анамнезе имелась реваскуляризация миокарда. Значительная часть пациентов из выборки страдала хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) II степени. А также 35 человек (13%) имели заболевания бронхо-легочной системы (у 14 человек — обструктивный бронхит; 16 человек — пневмоконкоз; 5 человек — начальные стадии ХОБЛ), 90 человек (31,4%) страдали заболеваниями желудочно-кишечного тракта (47 человек — хроническим гастритом, стадия ремиссии; 18 человек — неспецифическим язвенным колитом, 25 человек — гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью), 31 человек (11%) — заболеваниями мочевыводящих путей (11 человек — хроническим пиелонефритом, ремиссия; 6 человек — в анамнезе мочекаменная болезнь, выполнена дистантная литотрипсия, 13 человек — хроническим циститом, ремиссия). Наибольшее количество прооперированных имели заболевания сердечно-сосудистой системы. Таких было 143 человека (49,5%). У них отмечены заболевания: управляемая артериальная гипертензия — у 98 человек, в анамнезе операции на сосудах — 32, в том числе 11 — на венозной системе, 21 — на артериях. На сердце операций не было. 27 человек перенесли инфаркт миокарда. Давность ИМ у всех составила >10 лет. У 5 человек наблюдались нарушения сердечного ритма: 2 человека — неполная блокада правой ножки пучка Гиса, у 3 человек — дыхательная аритмия.

Все пациенты поступали в клинику в плановом порядке, в предоперационном периоде имели состояние от удовлетворительного до средней степени тяжести. Все были в сознании, свои действия контролировали.

Всем пациентам выполнялось предоперационное обследование. Оно было представлено:

- эхокардиографией (у представленной выборки показатели не выходили за пределы нормальных значений);

Таблица 2. Противопоказания к операции

№	Противопоказание к операции
1	Обширное ОНМК с тяжелым неврологическим дефицитом
2	Тяжело корректируемая артериальная гипертензия
3	Прогрессирующие заболевания головного мозга, например болезнь Альцгеймера
4	Возраст пациента более 70 лет
5	Сахарный диабет в стадии декомпенсации
6	Инфаркт миокарда или инсульт менее чем 6 мес. назад
7	Нейропатия нижних конечностей

• мультидисциплинарной комиссией (сердечно-сосудистый хирург, нейрохирург, кардиолог, невролог, реаниматолог-анестезиолог), которая занималась определением тактики ведения пациента: поэтапное лечение или симультанные операции в случае наличия поражений ВСА с обеих сторон.

Для определения компенсаторных возможностей церебрального кровотока интраоперационно использовали метод инвазивного измерения ретроградного давления (РД). После выделения бифуркации сонной артерии сосудистыми зажимами выполнили пережатие общей и наружной сонной артерий. Далее в зоне, которая располагалась выше стеноза, вводили иглу в просвет сосуда, соединенную с проводом монитора измерения давления. Данный метод измерения РД на сегодняшний день является наиболее точным.

Конечные точки исследования оценивались в отдаленном постоперационном периоде ($13,2 \pm 1,7$ месяца). Ими стали такие сердечно-сосудистые события, как смерть, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА).

Статистический анализ проводился при помощи программы MedCalc (MedCalc Software) методом хи-квадрат с распределением по U-критерию Манна — Уитни.

Результаты

В представленной выборке преобладали пациенты мужского пола; I—II функциональный класс (ФК) стенокардии отмечен более чем у половины больных. Пациенты с более высоким ФК стенокардии в настоящем исследовании отсутствовали, каждый пятый из выборки страдал сахарным диабетом. У значительной части больных в анамнезе имелась реваскуляризация миокарда. Значительная часть пациентов из выборки страдала хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) II степени, часть из них перенесла ОНМК. Больные в группах по многим параметрам были сопоставимы. Несмотря на то что пациентов с окклюзией ВСА, а также со стенокардией I—II ФК было значительно меньше, различий по частоте развития ИМ и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в анамнезе не отмечено. При этом среди пациентов с субокклюзией ВСА и окклюзией было сконцентрировано максимальное количество больных с мультифокальным атеросклерозом, ХИГМ III степени, ОНМК в анамнезе и сахарным диабетом.

Терапия коморбидных состояний проводилась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. По результатам неврологического тестирования с использованием шкалы NIHSS, индекса мобильности Ривермид, статистически значимых межгрупповых различий не получено, что говорит об отсутствии выраженного неврологического дефицита у всех пациентов.

По результатам ангиографии ВСА около 50% всех больных имели симптомный стеноз, а каждый четвертый — нестабильную атеросклеротическую бляшку (АСБ) в ипсилатеральной ВСА, в то время как нестабильная АСБ в контралатеральной ВСА наблюдалась у 12% пациентов. В 89% случаев была выполнена классическая КЭЭ с использованием заплат из ксеноперикарда. Абсолютно у всех больных из 4-й группы операция сопровождалась применением временного шунта (ВШ). Следует заметить, что в остальных группах в случаях низкого интраоперационного РД ($23,6 \pm 7,9$ мм рт. ст.) также применяли ВШ.

Недостаточное РД, на наш взгляд, могло быть обусловлено разомкнутым виллизиевым кругом, это, в свою очередь, приводит к недостаточной коллатеральной компенсации кровотока.

Суммарная частота сердечно-сосудистых неблагоприятных событий в общей выборке не превысила 2,1%, что, согласно действующим рекомендациям, является допустимым.

Как уже говорилось, данная выборка из 513 пациентов состояла в основном из лиц мужского пола и пациентов с тяжелым коморбидным фоном. Среди них у 151 (29,4%) больного были выявлены значимые стенозы сонных артерий с двух сторон. При анализе госпитальных и годовых исходов после КЭЭ значимых различий получено не было. Однако комбинированная конечная точка среди больных с двусторонними стенозами имела большую тенденцию к увеличению.

Положительный эффект каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) у пациентов со стенозами сонных артерий бесспорен и хорошо известен. Однако больные с сопутствующим контралатеральным поражением составляют особую когорту, вероятно, имеющую прогрессирующее течение заболевания с последующим развитием ишемического инсульта. Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ госпитальных и годовых исходов КЭЭ у больных с односторонними и с двусторонними стенозами внутренних сонных артерий (ВСА).

Среди 513 пациентов у 151 (29,4%) больного были выявлены значимые стенозы сонных артерий с двух сторон.

Выбор стратегии хирургического лечения осуществлялся мультидисциплинарной командой на основе комплекса клиничко-инструментальных данных, выраженности коронарного и брахиоцефального атеросклероза, существующих рекомендаций и внутренних протоколов учреждения. В большинстве случаев была выполнена классическая КЭЭ с использованием заплат из ксеноперикарда. Абсолютно у всех больных из 4-й группы (окклюзия) операция сопровождалась применением временного шунта (ВШ). Следует заметить, что в остальных группах в случаях низкого интраоперационного РД ($24,6 \pm 8,9$ мм рт. ст.) также применяли ВШ. Недостаточное РД, возможно, могло быть обусловлено разомкнутым виллизиевым кругом, что приводит к недостаточной

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов сравниваемых групп

Показатель	Количество у пациентов с односторонним стенозом ВСА	n (%)	Количество у пациентов с односторонним стенозом ВСА	n (%)	p
Пол мужской	97	16,9	179	34,9	0,47
Стенокардия, I функциональный класс	101	17,2	134	26,1	0,65
Стенокардия, II функциональный класс	52	10,1	91	16,5	0,62
ЧКВ в анамнезе	13	2,5	25	4,8	0,52
Хроническая почечная недостаточность	11	2,2	47	9,1	0,24
Сахарный диабет, компенсация	14	2,6	26	4,9	0,53
Хроническая ишемия нижних конечностей ≥ 2 A стадии	12	2,5	28	5,1	0,5

коллатеральной компенсации кровотока. Контрольные точки фиксировались в госпитальном и в позднем послеоперационном периоде. У пациентов с наличием контралатерального поражения ВСА период наблюдения составил $13,8 \pm 6,7$ месяца, а у больных с односторонним стенозом — $15,1 \pm 6,3$ месяца. Информация о структуре осложнений через год после КЭЭ была получена путем телефонного обзвона (удалось получить информацию о 77% больных). Под контрольными точками понималось развитие таких неблагоприятных кардиоваскулярных событий, как повторная незапланированная реваскуляризация миокарда, инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА).

Представленные группы пациентов были сопоставимы по большинству клинико-демографических параметров. Однако больные с двусторонними стенозами ВСА статистически чаще имели постинфарктный кардиосклероз, хроническую почечную недостаточность и ОНМК/ТИА (острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака) в анамнезе, что характеризует более отягощенный коморбидный фон у этих пациентов.

При анализе госпитальных исходов после КЭЭ значимых различий получено не было. Однако комбинированная конечная точка среди больных с двусторонними стенозами имела большую тенденцию к увеличению относительно вто-

Таблица 4. Неблагоприятные события в отдаленном периоде наблюдения с односторонним и двусторонним поражением ВСА

Показатель	Пациенты с односторонним поражением ВСА (n%)	% от числа больных с извещенным катамнезом	Пациенты с двусторонним поражением ВСА (n%)	% от числа больных с извещенным катамнезом	p
Смерть	4	0,008	20	4	0,03
Инфаркт миокарда	5	1	19	3,7	0,04
ОНМК/ТИА	7	1,1	23	4,4	0,025
Незапланированная реваскуляризация в другом бассейне	60	1,05	1	2,7	0,067

рой группы (3,3% против 2,2%; $p=0,67$). Клиническая характеристика пациентов сравниваемых групп представлена в таблице 3.

В годовом периоде наблюдения в группе пациентов с наличием контралатерального поражения статистически чаще выявлялся летальный исход (4% против 0,008%; $p=0,03$). У данной категории пациентов чаще отмечена сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы: у них достоверно чаще встречался ИМ, ОНМК/ТИА. Высокая частота сосудистых событий, не связанных с операцией (сердечно-сосудистых, смерти, ИМ, реваскуляризации), у больных с двусторонним поражением СА свидетельствует прежде всего о распространенном характере атеротромбоза. Подробные данные изложены в таблице 4.

Обсуждение

Наиболее важным мероприятием, которое позволяет избежать неблагоприятных цереброваскулярных катастроф на периоперационном этапе, является измерение РД в сонных артериях. Низким уровнем цереброваскулярной компенсации считают РД ≤ 40 мм рт. ст., это служит прямым показанием для установки ВШ [5].

В нашем исследовании всем пациентам измеряли РД, это привело к благоприятному исходу почти всех оперативных

вмешательств и отсутствию операционных ОНМК. Но все равно требуется детальное изучение роли измерения уровня нейроспецифических протеинов S-100 и NSE, концентрация которых в крови повышается при наличии ишемических повреждений головного мозга.

Значимым фактором развития операционного инсульта является эмболизация. Известно, что значительное количество операций на ВСА сопровождается микроэмболизацией материального или газового характера [6, 7]. Размер газовых частиц невелик и, как правило, не превышает 7–9 нм. Материальные же частицы, среди которых различают сгустки крови, фрагменты АСБ, достигают 300 нм, в результате чего эмболизация приобретает клиническую значимость. Источником материальной эмболии может быть нестабильная АСБ как с ипсилатеральной, так и с контралатеральной стороны. Во время пережатия ВСА с целью компенсации коллатерального кровотока формируется «искусственная гипертензия», которая в отдельных случаях может достигать 200–210 мм рт. ст., что создает риск микроэмболизации. Следовательно, выполнение КЭЭ без «искусственной гипертензии» может стать дополнительным показанием для применения ВШ, что требует дальнейшего изучения.

Несмотря на приведенные нами факты, при изучении последних доступных публикаций неврологические катастрофы, обусловленные КЭЭ, встречаются довольно редко [1, 2, 4, 5, 7]. На первый план выходят такие осложнения, как ИМ, гиперперфузионный синдром, а также повреждение черепно-мозговых нервов. Согласно литературе, нестабильная гемодинамика у пациентов, перенесших КЭЭ в послеоперационном периоде, обусловлена в первую очередь повреждением каротидного синуса (КС). Это увеличивает адренергическую стимуляцию тонуса сосудов из-за изменения активности барорецепторов. Повышение АД вызывает расширение артерии и растяжение КС, который рефлекторно в ответ на раздражение вызывает гипотонию и брадикардию путем активации медиаторов парасимпатической системы [3, 5, 6]. При повреждении КС артериальная гипертензия становится практически неуправляемой из-за нарушения механизма саморегуляции сонного синуса. Отсюда следует, что развитие большинства ИМ и ОНМК/ТИА

в госпитальном послеоперационном периоде, возникших в 1–2-е сутки после оперативного лечения, можно связать прежде всего с нестабильностью гемодинамики, вызванной повреждением КС. В настоящем исследовании не получено статистически значимой межгрупповой разницы в развитии сердечно-сосудистых событий, что обусловлено полной скрининговой диагностикой атеросклероза коронарного и брахиоцефального бассейна, работой междисциплинарной команды по выбору стратегии реваскуляризации с проведением профилактической коронарной реваскуляризации перед КЭЭ.

Выводы

Таким образом, каротидная эндартерэктомия — золотой стандарт лечения пациентов с окклюзионно-стенозическими поражениями ВСА с двух сторон. Выбор методики реваскуляризации должен определяться мультидисциплинарной комиссией, которая анализирует наличие тех или иных факторов риска с учетом современных рекомендаций, опыта хирургической бригады. Результаты исследования продемонстрировали отсутствие связи между степенью стеноза ВСА с контралатеральной стороны и частотой развития таких неблагоприятных событий в госпитальном периоде, как смерть, ИМ, ОНМК/ТИА.

Полученные данные могут стать основой для дальнейших исследований, направленных на поиск новых оптимальных схем лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

Финансирование отсутствует.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: С.С. Недосеев, В.К. Борзенков.

Составление статьи: А.П. Леготин.

Сбор и анализ данных: С.С. Недосеев.

Исправление статьи: В.К. Борзенков.

Поступила 15.12.2019

Принята в печать 29.12.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013; 19 (приложение 2): 1–69. Режим доступа: http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf [National guidelines on the management of patients with diseases of brachiocephalic arteries. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2013; 19 (2 Suppl): 1–69. (In Russ.) Available from: http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf]
2. Синьков М.А., Ганюков В.И. Эффективность первичного чрескожного коронарного вмешательства у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сопутствующим мультифокальным атеросклерозом. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013; (3): 57–61. <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2013-3-57-61> [Sinkov M.A., Ganyukov V.I. Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention in patients with st segment elevation myocardial infarction and polyvascular artery disease. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2013; (3): 57–61. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2013-3-57-61>]
3. Найден Т.В., Бартош-Зеленая С.Ю. Оценка сердечно-сосудистого риска у мужчин среднего возраста с мультифокальным атеросклерозом и метаболическим синдромом. *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2013; 8 (1): 417–419. [Naiden T.V., Bartosh-Zelenaya S.Yu. Evaluation of cardiovascular risk in middle aged men with multifocal atherosclerosis and metabolic syndrome. *Health — the basis of human potential: problems and ways to solve them*. 2013; 8 (1): 417–419. (In Russ.)]
4. Грачева С.А., Бирагова М.С., Глазунова А.М., Клефтортова И.И., Мелкозеров К.В., Шамхалова М.Ш., Джавелидзе М.И., Солдатова Т.В., Ильин А.В., Деев А.Д., Шестакова М.В., Тугеева Э.Ф., Бузиашвили Ю.И. Распространенность и факторы риска атеросклеротического поражения экстракоронарных артерий у больных сахарным диабетом с подтвержденным коронароангиосклерозом. *Кардиология*. 2014; 54 (2): 18–25. <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.2.18-25> [Gracheva S.A., Biragova M.S., Glazunova A.M., Klefortova I.I., Melkozerov K.V., Shamkhalova M.Sh., Dzhavelidze M.I., Soldatova T.V., Ilin A.V., Deev A.D., Shestakova M.V., Tugeeva E.F., Buziashvili U.I. Prevalence and Risk

- Factors of Extra-coronary Artery Disease in Patients with Diabetes with Confirmed Atherosclerosis of Coronary Arteries. *Kardiologiya = Cardiology*. 2014; 54 (2): 18–25. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.2.18-25>
5. Mousa A., Broce M. Carotid endarterectomy before and after CREST. *Journal of Endovascular Therapy*. 2016; 23 (3): 536–7. <https://doi.org/10.1177/1526602816640817>
 6. Hopkins L.N. Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial: credentialing of interventionalists and final results of lead — in phase. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2010; 19 (2): 153–62. PMID: 20189092. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.001>
 7. Brott T.G., Hobson R.W. 2nd, Howard G., Roubin G.S., Clark W.M., Brooks W., Mackey A., Hill M.D., Leimgruber P.P., Sheffet A.J., Howard V.J., Moore W.S., Voeks J.H., Hopkins L.N., Cutlip D.E., Cohen D.J., Popma J.J., Ferguson R.D., Cohen S.N., Blackshear J.L., Silver F.L., Mohr J.P., Lal B.K., Meschia J.F., CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (1): 11–23. PMID: 20505173. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912321>

<https://10.36396/MS.2020.82.98.006>

Тип комплекса QRS как показатель тяжести поражения сердца у больных легочной гипертензией

Т.А. САХНОВА, Е.В. БЛИНОВА, Г.В. РЯБЫКИНА, А.А. БЕЛЕВСКАЯ, Е.С. ЮРАСОВА, О.В. РОДНЕНКОВ, Т.В. МАРТЫНЮК, М.А. САИДОВА

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ул. 3я Черепковская 15а, Москва, 121552, Российская Федерация

Резюме

Изменения электрокардиограммы, в частности конфигурация комплекса QRS типа qR в отведении V1, являются фактором риска летального исхода у больных легочной артериальной гипертензией.

Цель исследования. Сопоставить конфигурацию комплекса QRS в отведении V1 с выраженностью поражения сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) у больных идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ).

Материалы и методы. У 40 больных ИЛГ и 40 больных ХТЭЛГ в возрасте 45 ± 12 лет при ЭхоКГ оценивали систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), размеры камер сердца, показатели систолической и диастолической функции правого желудочка (ПЖ), систолической функции левого желудочка, сердечно-сосудистое сопряжение ПЖ. Конфигурацию комплекса QRS в отведении V1 определяли на 10-секундной цифровой электрокардиограмме.

Результаты. Было выявлено 18 вариантов конфигурации QRS в отведении V1. У 30 больных (37,5% случаев) в отведении V1 имела конфигурация rS или RS; у 16 пациентов (20% случаев) — различные варианты конфигурации rsR'; у 21 пациента (26% случаев) — конфигурация qR. У пациентов с конфигурацией qR в отведении V1 по сравнению с остальными группами были больше СДЛА и размеры правых камер сердца, отмечалось более выраженное ухудшение систолической функции правого и левого желудочков, а также более тяжелые нарушения межжелудочкового взаимодействия и сердечно-сосудистого сопряжения. Конфигурация qR в отведении V1 позволяла с чувствительностью от 46% до 89% и специфичностью от 89% до 95% выявлять больных с наличием прогностически неблагоприятных изменений ЭхоКГ: наличием перикардального выпота, площадью правого предсердия больше 26 см², TAPSE меньше 1,5 см.

Заключение. Конфигурация комплекса QRS в отведении V1 у больных ИЛГ и ХТЭЛГ отличается большим полиморфизмом. Наиболее тяжелое поражение сердца наблюдается у пациентов с qR-типом комплекса QRS в отведении V1.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, электрокардиография, эхокардиография, гипертрофия правого желудочка.

Type of QRS complex as an indicator of the severity of heart damage in patients with pulmonary hypertension

T.A. SAKHNOVA, E.V. BLINOVA, G.V. RYABYKINA, A.A. BELEVSKAYA, E.S. YURASOVA, O.V. RODNENKOV, T.V. MARTYNIUK, M.A. SAIDOVA

Federal State Budget Organization National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Healthcare Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya Str. 15a, 121552, Moscow, Russian Federation

Summary

Changes in the electrocardiogram, in particular, the qR pattern in lead V1, are a risk factor for death in patients with pulmonary arterial hypertension. The aim of the work was to compare the QRS pattern in lead V1 with the severity of heart damage according to echocardiography (EchoCG) in patients with idiopathic pulmonary hypertension (IPH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Methods. In 40 patients with IPH and 40 patients with CTEPH aged 45 ± 12 years systolic pulmonary artery pressure (SPAP), sizes of heart chambers, systolic and diastolic function of the right ventricle (RV), systolic function of the left ventricle, RV ventricular-arterial coupling were evaluated with EchoCG. The QRS pattern in lead V1 was determined on a 10second digital electrocardiogram.

Results. 18 QRS patterns in lead V1 were identified. In 30 patients (37.5% of cases) in lead V1, there was an rS or RS pattern; 16 patients (20% of cases) had different patterns of rsR' type; 21 patients (26% of cases) had a qR pattern. Patients with a qR pattern in lead V1 compared with other groups had greater SPAP and sizes of the right chambers of the heart, a more pronounced worsening of systolic function of the right and left ventricles, as well as more severe disturbances of interventricular interaction and ventricular-arterial coupling. The qR pattern in lead V1 made it possible with sensitivity from 46% to 89% and specificity from 89% to 95% to identify patients with prognostically unfavorable changes in EchoCG: presence of pericardial effusion, area of the right atrium more than 26 cm², TAPSE less than 1.5 cm.

© Коллектив авторов

Conclusions. The QRS pattern in lead V1 in patients with IPH and CTEPH is characterized by a large polymorphism. The most severe heart damage is observed in patients with the qR pattern in lead V1.

Keywords: idiopathic pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, electrocardiography, echocardiography, right ventricular hypertrophy.

Сведения об авторах:

Сахнова Тамара Анатольевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории ЭКГ ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, e-mail: tamara-sahnova@mail.ru, тел.: 8 (495) 414-64-07. ORCID 0000-0002-5543-7184.

Блинова Елена Валентиновна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории ЭКГ ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, e-mail: blinova.2009.73@mail.ru, тел.: 8 (495) 414-64-07. ORCID 0000-0001-8725-7084.

Рябыкина Галина Владимировна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории ЭКГ ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, e-mail: ecg.newtekh@gmail.com, тел.: 8 (495) 414-64-08.

Белевская Анна Андреевна — к. м. н., младший научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, e-mail: annabelevskaya@gmail.com, тел.: 8 (917) 594-30-28, ORCID 0000-0002-8029-5739.

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.: 8 (495) 414-62-70.

Родненков Олег Владимирович — к. м. н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

Мартынюк Тамара Витальевна — д. м. н., главный научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, e-mail: trukhiniv@mail.ru, тел.: 8 (495) 414-64-50.

Саидова Марина Абдулатиповна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, e-mail: m.saidova@gmail.com, тел.: 8 (495) 414-63-57.

Ответственный автор: Сахнова Тамара Анатольевна, к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории ЭКГ ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а. E-mail: tamara-sahnova@mail.ru, тел.: 8 (916) 247-83-92.

Колонтитул: Тип QRS как показатель тяжести, Type of QRS as indicator of severity.

Введение

Прогноз пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) тесно связан с функцией правого желудочка (ПЖ). Даже при сходных уровнях давления в легочной артерии у разных пациентов присутствует значительная вариабельность адаптации ПЖ к условиям повышенной нагрузки. Изучение континуума от адаптивного ремоделирования сердца до декомпенсации ПЖ в последние годы находится в фокусе особого внимания [1].

Согласно современным рекомендациям [2, 3], электрокардиографические показатели не перечисляются в числе факторов, определяющих прогноз больных ЛАГ, хотя в ряде работ было показано, что изменения электрокардиограммы являются фактором риска летального исхода у больных ЛАГ [4, 5]. К таким неблагоприятным признакам, в частности, относится конфигурация комплекса QRS типа qR в отведении V1. В то же время известно, что у больных легочной гипертензией имеется большая вариабельность конфигурации QRS, особенно в отведении V1, где при гипертрофии ПЖ желудочковый комплекс может иметь вид qR, QR, R, RS, RSR', RR', rS [6].

Целью нашей работы было сопоставить тип комплекса QRS в отведении V1 с выраженностью поражения сердца, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), у больных идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ).

Материал и методы

В исследование были включены 80 больных легочной гипертензией, находившихся на лечении в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ: 40 пациентов с ИЛГ (35 женщин и 5 мужчин в возрасте $41,9 \pm 11,2$ года) и 40 пациентов с ХТЭЛГ (25 женщин и 15 мужчин в возрасте $48,3 \pm 12,4$ года). Диагноз устанавливался согласно современным рекомендациям на основании комплексного клинично-инструментального обследования.

У всех пациентов были зарегистрированы цифровые ЭКГ в 12 отведениях и проведено ЭхоКГ.

Электрокардиография

Для регистрации электрокардиограмм в 12 отведениях использовались цифровой компьютерный электрокардиограф Easy ECG («АТЕС МЕДИКА», Россия) и программное обеспечение Easy ECG («АТЕС МЕДИКА», Россия). Сходные по форме кардиоциклы 10-секундной записи усреднялись в один кардиокомплекс, разметка которого проводилась в автоматическом режиме, при необходимости с ручной коррекцией.

При описании зубцов Q, R, S малыми буквами обозначали зубцы, амплитуда которых не превышала половины максимальной в этом отведении либо была меньше 3 мм. В остальных случаях зубцы обозначали большими буквами. Зубцом R (r) называли любой положительный зубец, входящий в состав комплекса QRS; зубцом Q (q) — отрицательный

зубец, предшествующий зубцу R (r); зубцом S (s) — отрицательный зубец, следующий за зубцом R (r). При наличии нескольких зубцов R (r) или S (s) вторые зубцы обозначали штрихом: R' (r'), S' (s').

Эхокардиография

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием датчика M5S-D для регистрации изображений в 2D-режиме и матричного датчика 4V-D для регистрации изображений в 3D-режиме. Измерение размеров правого желудочка (ПЖ), толщины передней стенки (ТПС) ПЖ и площади правого предсердия (ПП) проводилось в соответствии с рекомендациями по эхокардиографической оценке правых камер сердца у взрослых [7]. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определялось как сумма максимального систолического градиента на трикуспидальном клапане и давления в правом предсердии. Давление в правом предсердии оценивалось в зависимости от диаметра нижней полой вены и степени ее коллабирования на вдохе. Для оценки систолической функции правого желудочка в M- и 2D-режиме использовались показатели систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE) и фракционного изменения площади (FAC). Для оценки систолической функции правого желудочка в 3D-режиме проводилась запись изображения в апикальной 4-камерной позиции, которая переносилась на рабочую станцию EchoPac PC (GE Healthcare, США), снабженную программой Tomtec для расчета фракции выброса (ФВ) ПЖ. ФВ ЛЖ рассчитывали по методу Симпсона в 2D-режиме из апикальной 4- и 2-камерной позиции. Для расчета ударного объема (УО) использовалась формула: $УО = \pi r^2 \times VTI$, где r — радиус (1/2 диаметра) выходного тракта ЛЖ (ВТЛЖ), VTI — интеграл линейной скорости кровотока в ВТЛЖ. Сердечный выброс (СВ) рассчитывался с использованием формулы: $СВ = УО \times ЧСС$, где ЧСС — частота сердечных сокращений. Для оценки диастолической функции ПЖ использовались пиковая скорость в фазу раннего диастолического наполнения, ее соотношение с пиковой скоростью в фазу позднего диастолического наполнения (Е/А), определяемые с помощью импульсно-волновой доплерографии, а также скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца трикуспидального клапана по данным тканевой миокардиальной доплерографии (Е'тк). Диастолический индекс эксцентричности (ИЭ) рассчитывали как отношение двух взаимно перпендикулярных диаметров ЛЖ из парастернальной позиции по короткой оси на уровне папиллярных мышц. Для расчета СС сопряжения использовалась формула: $СС \text{ сопряжение} = E_a/E_s$, где E_a — эффективная артериальная жесткость, E_s — конечно-систолическая жесткость желудочка [8–11]. Расчет эффективной артериальной жесткости ЛА проводился по формуле: $E_a = (срДЛА - ДЗЛА)/УО$, расчет конечно-систолической жесткости ПЖ по формуле: $E_s = срДЛА/КСО$ [7].

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения MedCalc, версия 12.7.8 (MedCalc Software BVBA, Остенде, Бельгия). Непрерывные переменные при нормальном распределении представлены в виде

среднего \pm SD; при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); качественные переменные — в процентах. Для сравнения групп применялся критерий Краскела — Уоллиса. Для сравнения качественных переменных использовались точный критерий Фишера и метод хи-квадрат. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Показатели информативности вычислялись по формулам: чувствительность = $ИП/(ИП + ЛО) \times 100\%$, специфичность = $ИО/(ИО + ЛП) \times 100\%$, прогностическая ценность положительного результата = $ИП/(ИП+ЛП) \times 100\%$, прогностическая ценность отрицательного результата = $ИО/(ЛО+ИО) \times 100\%$, где ИП — истинно положительные результаты; ЛО — ложноотрицательные результаты; ИО — истинно отрицательные результаты; ЛП — ложноположительные результаты.

Результаты

Характеристики пациентов на момент обследования представлены в таблице 1.

У всех пациентов СДЛА превышало 40 мм рт. ст. (в среднем 83 ± 18 мм рт. ст.). При ЭхоКГ отмечались гипертрофия и дилатация ПЖ, дилатация правого предсердия, нарушения систолической и диастолической функции ПЖ. Изменения ЭхоКГ, свидетельствующие о неблагоприятном прогнозе, присутствовали у значительного числа больных: наличие перикардиального выпота — у 35 (44%) пациентов, площадь правого предсердия (S ПП) больше 26 см² — у 18 (23%) пациентов; S ПП от 18 до 26 см² — у 34 (42%) пациентов, TAPSE меньше 1,5 см — у 37 (46%) больных.

При анализе типа комплекса QRS в отведении V1 в изучаемой группе было выявлено 18 вариантов конфигурации QRS, которые представлены на рисунке 1.

Продолжительность комплекса QRS превышала 120 мс у двух больных: у пациентки с конфигурацией комплекса QRS в отведении V1 типа rR' и у пациента с конфигурацией комплекса QRS в отведении V1 типа qR. В обоих случаях амплитуда зубца R или R' превышала 1,5 мВ, что могло свидетельствовать о сочетании гипертрофии правого желудочка и блокады правой ножки пучка Гиса.

Таблица 1. Характеристики пациентов на момент обследования

Характеристика	Значение	
Возраст, годы	45,2 \pm 12,2	
Женский пол	60 (75%)	
Функциональный класс (ВОЗ)	I	2 (2,5%)
	II	33 (41,2%)
	III	38 (47,5%)
	IV	7 (8,8%)
ЧСС, уд. в минуту	71,2 \pm 11,5	

Рисунок 1. Варианты конфигурации комплекса QRS в отведении V1 в изучаемой группе больных ИЛГ и ХТЭЛГ

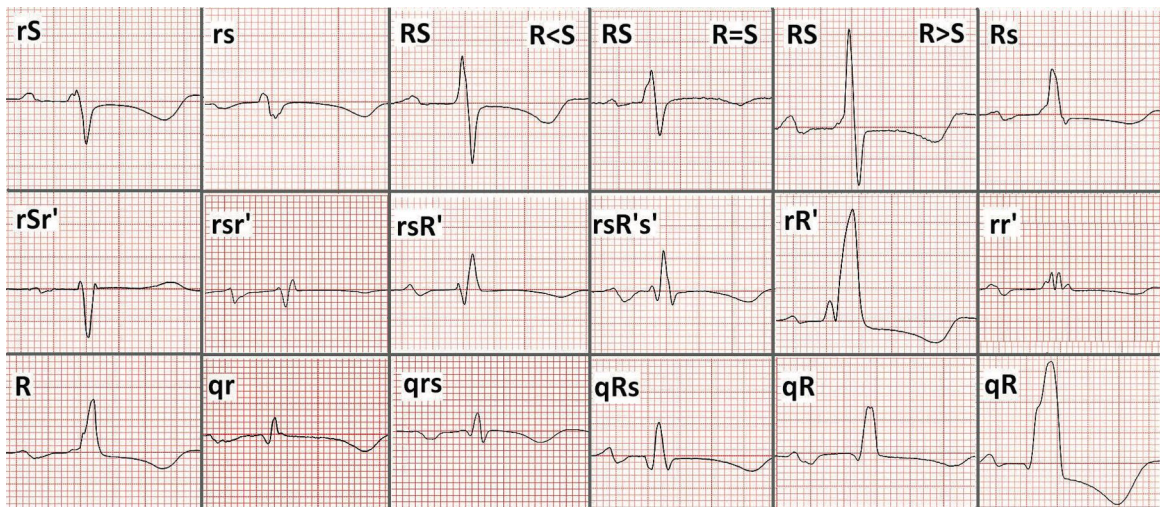


Таблица 2. Число разных типов конфигурации комплекса QRS в отведении V1 в сформированных группах

Группа	Варианты QRS в отведении V1				
группа 1 (S-тип) n=22	rS n=12	rs n=10			
группа 2 (rsR'-тип) n=16	rsR' n=10	rsr' n=3	rsR's' n=2	rR' n=1	
группа 3 (RS-тип) n=8	RS (R>S) n=3	RS (R=S) n=2	RS (R<S) n=3		
группа 4 (R-тип) n=13	Rs n=6	R n=3	rr' n=3	rR' n=1	
группа 5 (qR-тип) n=21	qR n=13	qr n=1	qRs n=3	qrs n=4	

Примечание: n — число больных.

Таблица 3. Показатели структурного состояния правых отделов сердца и левого желудочка в сформированных группах

Показатель	Группа 1 (S-тип) n=22	Группа 2 (rsR'-тип) n=16	Группа 3 (RS-тип) n=8	Группа 4 (R-тип) n=13	Группа 5 (qR-тип) n=21
ПЗР ПЖ, см	3,31±0,35 {5}	3,43±0,46 {5}	3,23±0,33 {5}	3,58±0,53 {5}	4,15±0,50 {1}{2}{3}{4}
ТПС ПЖ, см	0,58±0,08 {5}	0,60±0,10 {5}	0,58[0,6;0,6] {5}	0,62±0,10 {5}	0,72[0,7;0,8] {1}{2}{3}{4}
БРПЖ, см	4,46±0,53 {5}	4,47±0,58 {5}	4,55±0,56 {5}	4,79±0,69 {5}	5,21±0,45 {1}{2}{3}{4}
ВТПЖ, см	3,63±0,22 {5}	3,70±0,41 {5}	3,67±0,34 {5}	3,85±0,39	4,07±0,34 {1}{2}{3}
S ПП, см ²	18,5±4,1 {5}	19,4±4,8 {5}	20,6[17;21,5] {5}	20,1±5,1 {5}	29,4±6,7 {1}{2}{3}{4}
КДР ЛЖ, см	4,58±0,51 {2}{5}	4,26±0,54 {1}{3}	4,86±0,23 {2}{4}{5}	4,25±0,55 {3}	3,91±0,51 {1}{3}
ИЭ	1,18[1,1;1,2] {5}	1,26±0,18 {5}	1,17[1,1;1,2] {5}	1,28±0,19 {5}	1,56±0,22 {1}{2}{3}{4}

ПЗР ПЖ — переднезадний размер правого желудочка; ТПС ПЖ — толщина передней стенки ПЖ; БРПЖ — базальный размер правого желудочка; ВТПЖ — выходной тракт правого желудочка; S ПП — площадь правого предсердия; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; ИЭ — диастолический индекс эксцентричности. Цифры в фигурных скобках указывают номера групп, с которыми были получены достоверные различия.

Таблица 4. Показатели систолической и диастолической функции правого желудочка в сформированных группах

Показатель	Группа 1 (S-тип) n=22	Группа 2 (rsR'-тип) n=16	Группа 3 (RS-тип) n=8	Группа 4 (R-тип) n=13	Группа 5 (qR-тип) n=21
TAPSE, см	1,60±0,19 {5}	1,52±0,24 {5}	1,56±0,16 {5}	1,51±0,19 {5}	1,20±0,17 {1}{2}{3}{4}
FAC, %	29,2±4,1 {4}{5}	27,7±5,7 {5}	27,5±5,0 {5}	25,5±4,7 {1}{5}	21,2±3,5 {1}{2}{3}{4}
ФВ ПЖ, %	33,2±3,2 {4}{5}	29,7±5,2 {5}	33,8[32,3;37;3] {4}{5}	26,1[21;32] {1}{3}	23,7±5,4 {1}{2}{3}
индекс Tei	0,42±0,08 {5}	0,43±0,11 {5}	0,44±0,11 {5}	0,47±0,13 {5}	0,54±0,13 {1}{2}{3}
E/E'тк	6,39[4,4;6,8] {5}	7,32[4,8;8,0] {5}	6,16[4,8;6,2] {5}	7,81[5,8;9,4]	9,62±4,0 {1}{2}{3}
тип ΔΔФ	1	16 (73%)	8 (50%)	7 (87%)	5 (24%)
	2	6 (27%)	7 (44%)	0	8 (62%)
	3	0	1 (6%)	1 (13%)	0
		{5}		{5}	
					{1}{3}

TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана; FAC — фракционное изменение площади ПЖ; ФВ ПЖ — фракция выброса правого желудочка; E/E'тк — отношение пиковой скорости в фазу раннего диастолического наполнения и скорости раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца трикуспидального клапана, по данным тканевой миокардиальной доплерографии; ΔΔФ — диастолическая дисфункция. Цифры в фигурных скобках указывают номера групп, с которыми были получены достоверные различия.

Таблица 5. Значения СДЛА и частота наличия перикардального выпота в сформированных группах

Показатель	Группа 1 (S-тип) n=22	Группа 2 (rsR'-тип) n=16	Группа 3 (RS-тип) n=8	Группа 4 (R-тип) n=13	Группа 5 (qR-тип) n=21
СДЛА, мм рт. ст.	76,1±13,9 {5}	80,7±18,7 {3}{5}	69,7±15,1 {2}{4}{5}	83,8±15,1 {3}{5}	96,3±15,9 {1}{2}{3}{4}
Перикардальный выпот	8 (36%) {5}	4 (25%) {5}	2 (25%) {5}	5 (38%) {5}	16 (76%) {1}{2}{3}{4}

СДЛА — систолическое давление в легочной артерии. Цифры в фигурных скобках указывают номера групп, с которыми были получены достоверные различия.

Таблица 6. Показатели систолической функции левого желудочка в сформированных группах

Показатель	Группа 1 (S-тип) n=22	Группа 2 (rsR'-тип) n=16	Группа 3 (RS-тип) n=8	Группа 4 (R-тип) n=13	Группа 5 (qR-тип) n=21
КДО ЛЖ	83,0±18,5 {2}{5}	70,0[60;78] {1}{3}{5}	83,0±14,6 {2}{5}	71,8±18,1 {5}	56,4±18,2 {1}{2}{3}{4}
КСО ЛЖ	30,5±7,1 {2}{5}	26,1[23;30] {1}{3}	31,2±5,3 {2}{5}	27,4±6,6 {5}	22,3±7,1 {1}{3}{4}
ФВ ЛЖ, %	62,8±2,1 {4}{5}	62,1±2,0 {5}	62,0±1,7 {5}	61,2±1,5 {1}	60,1±2,0 {1}{2}{3}
УО ЛЖ, мл	55,3±10,8 {2}{4}{5}	46,4±11,4 {1}{5}	53,7±8,6 {5}	46,9±13,1 {1}{5}	36,8±10,9 {1}{2}{3}{4}
СВ ЛЖ, л/мин	3,90±0,85 {2}{4}{5}	3,18±0,89 {1}{5}	3,41±0,77 {5}	3,37±1,09 {1}{5}	2,55±0,72 {1}{2}{3}{4}

КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; УО ЛЖ — ударный объем левого желудочка; СВ ЛЖ — сердечный выброс левого желудочка. Цифры в фигурных скобках указывают номера групп, с которыми были получены достоверные различия.

Таблица 7. Показатели сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка и легочной артерии в сформированных группах

Показатель	Группа 1 (S-тип) n=22	Группа 2 (rsR'-тип) n=16	Группа 3 (RS-тип) n=8	Группа 4 (R-тип) n=13	Группа 5 (qR-тип) n=21
Ea ЛА	0,65±0,11 {5}	0,79±0,32 {5}	0,76[0,7; 0,86] {5}	0,82[0,68;0,93] {5}	1,28±0,44 {1}{2}{3}{4}
Es ПЖ	0,51±0,13	0,63±0,07	0,61[0,4; 0,79]	0,48[0,31;0,64]	0,51[0,44;0,51]
ССС ПЖ-ЛА	1,33±0,34 {5}	1,24±0,44 {4}{5}	1,34 [1,1; 1,59] {5}	1,89[1,13;2,45] {2}	2,81±1,18 {1}{2}{3}

Ea ЛА — эффективная жесткость легочной артерии; Es ПЖ — конечно-систолическая жесткость ПЖ; ССС ПЖ-ЛА — сердечно-сосудистое сопряжение правого желудочка и легочной артерии. Цифры в фигурных скобках указывают номера групп, с которыми были получены достоверные различия.

Для последующего анализа разные варианты конфигурации комплекса QRS в отведении V1 были сгруппированы в 5 групп. Число разных типов конфигурации комплекса QRS в отведении V1 в этих группах представлено в таблице 2.

Значения эхокардиографических показателей в сформированных группах представлены в таблицах 3–7.

Число больных с разным функциональным классом в сформированных группах приведено в таблице 8.

Показатели информативности конфигурации qR в отведении V1 при выявлении больных ИЛГ и ХТЭЛГ с наличием прогностически неблагоприятных изменений ЭхоКГ представлены в таблице 9.

На рисунке 2 представлены ЭКГ больной 54 лет с диагнозом «ХТЭЛГ. Посттромбофлебитическая болезнь нижних конечностей. Наследственная полигенная тромбофилия» исходно и через три года после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии. На исходной ЭКГ регистрируется отклонение электрической оси сердца вправо, конфигурация QR в отведении V1, имеется вольтажный критерий гипертрофии правого желудочка RV1+SV5>11 мм. На ЭКГ после операции нормальное положение электрической оси сердца, конфигурация rSg' в отведении V1, вольтажные критерии гипертрофии правого желудочка отсутствуют.

При ЭхоКГ исходно отмечались расширение правых отделов сердца, гипертрофия миокарда ПЖ, признаки высокой легочной гипертензии, нарушение систолической функции

Таблица 9. Показатели информативности конфигурации qR в отведении V1 при выявлении больных с наличием прогностически неблагоприятных изменений ЭхоКГ

Изменения ЭхоКГ	TAPSE меньше 1,5	S ПП больше 26	Перикардиальный выпот
Чувствительность, %	51	89	46
Специфичность, %	95	92	89
Прогностическая ценность положительного результата, %	91	76	76
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	70	97	68

Таблица 8. Число больных с разным функциональным классом в сформированных группах

ФК	Группа 1 (S-тип) n=22	Группа 2 (rsR'-тип) n=16	Группа 3 (RS-тип) n=8	Группа 4 (R-тип) n=13	Группа 5 (qR-тип) n=21
I-II	14 (64%)	8 (50%)	4 (50%)	7 (54%)	2 (9,5%)
III-IV	8 (36%) {5}	8 (50%) {5}	4 (50%) {5}	6 (46%) {5}	19 (90,5%)

ФК — функциональный класс (ВОЗ). Цифра в фигурных скобках указывает номер группы, с которой были получены достоверные различия.

Рисунок 2. ЭКГ больной 54 лет с диагнозом ХТЭЛГ исходно (А) и через 3 года после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии (Б)



ПЖ. Имелись перикардиальный выпот, диастолическая дисфункция ПЖ по рестриктивному типу. ПЗР ПЖ 3,8 см; S ПП 32 см²; ТПС ПЖ 0,7 см; ТАРСЕ 1,2 см; СДЛА 100 мм рт. ст.; ИЭ 1,3. После операции имеется выраженная положительная динамика: уменьшение размеров правых камер сердца, улучшение сократимости ПЖ, снижение СДЛА, перикардиальный выпот отсутствует. ПЗР ПЖ 2,6 см; S ПП 19 см²; ТАРСЕ 1,9 см; СДЛА 30 мм рт. ст.; ИЭ 1,0.

Обсуждение

В нашем исследовании конфигурация комплекса QRS в отведении V1 у больных ИЛГ и ХТЭЛГ отличалась большим полиморфизмом. Несмотря на то что в исследование были включены преимущественно пациенты с высокой легочной гипертензией, у 30 больных (37,5% случаев) в отведении V1 имела конфигурация комплекса QRS в виде rS, rs или RS, которая может быть вариантом нормы. Еще у 16 пациентов (20% случаев) в отведении V1 имелись различные варианты конфигурации rsR'. Конфигурация rsR' в отведении V1 требует сложной дифференциальной диагностики [12], которая в рутинной клинической практике может быть сопряжена с определенными трудностями. Конфигурации комплекса QRS типа RS и rsR' одинаково часто встречались как у больных с I–II, так и с III–IV функциональным классом.

Наиболее тяжелое поражение сердца наблюдалось у пациентов с R-типом и особенно qR-типом комплекса QRS в отведении V1. У этих больных по сравнению с остальными группами не только были больше СДЛА и размеры правых камер сердца, но также отмечалось более выраженное ухудшение систолической функции правого и левого желудоч-

ков, а также более тяжелые нарушения межжелудочкового взаимодействия и сердечно-сосудистого сопряжения. Это в определенной мере согласуется с данными других исследователей. Так, еще в 90-х годах прошлого века при анализе ЭКГ у 51 пациента с ИЛГ конфигурация qR в отведении V1 была ассоциирована более чем с 3-кратным увеличением риска смерти [13].

В более позднем исследовании у 52 пациентов ЛГ (преимущественно ИЛГ, ХТЭЛГ и синдромом Эйзенменгера) с III–IV функциональным классом конфигурация qR в отведении V1 присутствовала в 48% случаев и была достоверно связана со снижением дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, более высоким уровнем NT-proBNP и тяжелой дисфункцией ПЖ, по данным ЭхоКГ. Конфигурация qR в отведении V1 была значимым предиктором смертности при однофакторном анализе, однако теряла свою значимость в многофакторной модели [14].

У 66 пациентов с ИЛГ и ЛАГ, ассоциированной с заболеванием соединительной ткани, конфигурация qR в отведении V1 присутствовала в 39% случаев и была связана с более частым присутствием IV функционального класса, более высокими значениями NT-proBNP, давления в правом предсердии, легочного сосудистого сопротивления, конечно-диастолического объема ПЖ, индекса эксцентricности и с более низкой фракцией выброса ПЖ. Основными структурными детерминантами конфигурации qR в отведении V1 были отношение объемов ПЖ и левого желудочка и диастолический индекс эксцентricности. В этом исследовании конфигурация qR в отведении V1 также была связана с 3-кратным увеличением риска смерти [5].

У 31 пациента с ИЛГ и ХТЭЛГ конфигурация qR в отведении V1 и отношение RV1/SV1 > 1 были значимыми предикто-

рами систолической дисфункции ПЖ (фракция выброса ПЖ <35%, по данным магнитно-резонансной томографии) [15].

У 151 пациента с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии конфигурация qR в отведении V1 была тесно связана с наличием дисфункции ПЖ и являлась независимым предиктором неблагоприятного клинического исхода [16].

Конфигурация rsR' в отведении V1, особенно у больных с врожденными пороками сердца, исторически считалась признаком так называемой диастолической перегрузки правого желудочка. Считалось, что она развивается при одновременной гипертрофии стенки правого желудочка и дилатации его полости и часто встречается при дефектах межпредсердной перегородки [6]. В недавней работе у 141 ребенка с дефектами межпредсердной перегородки конфигурация rsR' в отведении V1 встречалась в 26% случаев (чаще при больших размерах дефектов) и имела прогностическое значение в отношении необходимости хирургической или транскатетерной коррекции дефекта [17]. В нашей группе конфигурация rsR' в отведении V1 по сравнению с конфигурациями rS, rs и RS была связана с более выраженным уменьшением КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, УО ЛЖ, сердечного выброса, а также с увеличением диастолического индекса эксцентричности. По этим показателям данная группа была сопоставима с R-типом комплекса QRS.

Заключение

Конфигурация комплекса QRS в отведении V1 у больных ИЛГ и ХТЭЛГ отличается большим полиморфизмом. Даже у больных с высокой легочной гипертензией и с III–IV функ-

циональным классом в отведении V1 нередко присутствует конфигурация комплекса QRS в виде rS, rs или RS.

Наиболее тяжелое поражение сердца наблюдается у пациентов с qR-типом комплекса QRS в отведении V1. Этим больных характеризуют значительное увеличение СДЛА и размеров правых камер сердца, ухудшение систолической функции правого и левого желудочков, тяжелые нарушения межжелудочкового взаимодействия и сердечно-сосудистого сопряжения, наличие перикардального выпота. По данным литературы, такая конфигурация комплекса QRS как у больных с ЛАГ и ХТЭЛГ, так и у пациентов с подозрением на острую тромбоэмболию легочной артерии является предиктором неблагоприятного клинического исхода.

Конфигурация rsR' в отведении V1 в нашей группе больных ИЛГ и ХТЭЛГ была связана с выраженным уменьшением объемов левого желудочка, сердечного выброса, а также с увеличением индекса эксцентричности.

Конфликт интересов не заявлен.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т.А. Сахнова, М.А. Саидова.

Сбор и обработка материала: Е.В. Блинова, А.А. Белевская, О.В. Родненков.

Статистическая обработка: Е.В. Блинова, Е.С. Юрасова.

Написание текста: Е.В. Блинова, А.А. Белевская.

Редактирование: Т.А. Сахнова, Г.В. Рябыкина, М.А. Саидова, Т.В. Мартынюк, Е.С. Юрасова, О.В. Родненков.

Поступила 15.12.2019

Принята в печать 29.12.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vonk-Noordegraaf A., Haddad F., Chin K.M., Forfia P.R., Kawut S.M., Lumens J., Naeije R., Newman J., Oudiz R.J., Provencher S., Torbicki A., Voelkel N.F., Hassoun P.M. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013 Dec 24; 62 (25 Suppl.): D22–33. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.027>
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н., Волков А.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2014; 4: 4–24. [Chazova I.E., Martynuk T.V., Avdeev S.N., Volkov A.V., Nakonechnikov S.N. National clinical guideline on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal.* 2014; 4: 4–24. (In Russ.)]
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., от имени рабочей группы по разработке и подготовке текста Российских рекомендаций по диагностике и лечению ХТЭЛГ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2016; 2: 7–27. [I.E. Chazova, T.V. Martynuk on behalf of the Working Group on Text Preparation for Russian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of CTEPH. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal.* 2016; 2: 7–27. (In Russ.)]
4. Cheng X.L., He J.G., Liu Z.H., Gu Q., Ni X.H., Zhao Z.H., Luo Q., Xiong C.M. The Value of the Electrocardiogram for Evaluating Prognosis in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung.* 2017 Feb; 195 (1): 139–146. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9967-z>
5. Waliğóra M., Kopeć G., Jonas K., Tyrka A., Sarnecka A., Miszałski-Jamka T., Urbańczyk-Zawadzka M., Podolec P. Mechanism and prognostic role of qR in V1 in patients with pulmonary arterial hypertension. *J. Electrocardiol.* 2017 Jul.–Aug.; 50 (4): 476–483. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2017.02.007>
6. Рябыкина Г.В., Сахнова Т.А., Блинова Е.В. Электровекторкардиографическая диагностика. В: «Легочная гипертензия» (под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк) М.: *Практика*, 2015, с. 85–118. [Ryabykina G.V., Sakhnova T.A., Blinova E.V. Electrovectorcardiographic diagnosis. In: «Pulmonary hypertension» (I.E. Chazova, T.V. Martynuk eds., М.: *Практика*, 2015, p. 85–118. (In Russ.)]
7. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K., Solomon S.D., Louie E.K., Schiller N.B. Guidelines for the echocardiographic 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 Jul.; 23 (7): 685–713; quiz 786–8. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
8. Sanz J., García-Alvarez A., Fernández-Friera L. et al. Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: a magnetic resonance study. *Heart.* 2012 Feb.; 98 (3): 238–43. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300462>
9. Sunagawa K., Maughan W.L., Burkhoff D., Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am. J. Physiol.* 1983 Nov.; 245 (5 Pt 1): H773–80. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1983.245.5.H773>
10. Chen C.H., Nakayama M., Nevo E. et al. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998 Nov.; 32 (5): 1221–7. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00374-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00374-x)
11. Chantler P.D., Lakatta E.G., Najjar S.S. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2008 Oct.; 105 (4): 1342–51. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90600.2008>
12. Baranchuk A., Enriquez A., García-Niebla J., Bayés-Genís A., Villuendas R., Bayés de Luna A. Differential diagnosis of rS' pattern in leads V1–V2. Comprehensive review and proposed algorithm. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2015 Jan.; 20 (1): 7–17. <https://doi.org/10.1111/anec.12241>

13. Bossone E., Paciocco G., Iarussi D., Agretto A., Iacono A., Gillespie B.W., Rubenfire M. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2002 Feb.; 121 (2): 513–8. <https://doi.org/10.1378/chest.121.2.513>
14. Seyyedi S.R., Sharif-Kashani B., Sadr M., Chitsazan M., Malekmohammad M., Abedini A., Monjazebi F., Naghashzadeh F. The Relationship between Electrocardiographic Changes and Prognostic Factors in Severely Symptomatic Pulmonary Hypertension. *Tanaffos*. 2019 Jan.; 18 (1): 34–40. PMID: 31423138 PMCID: PMC6690322
15. Nagai T., Kohsaka S., Murata M., Okuda S., Anzai T., Fukuda K., Satoh T. Significance of electrocardiographic right ventricular hypertrophy in patients with pulmonary hypertension with or without right ventricular systolic dysfunction. *Intern. Med.* 2012; 51 (17): 2277–83. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7731>
16. Kucher N., Walpoth N., Wustmann K., Noveanu M., Gertsch M. QR in V1— an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (12): 1113–9. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00132-5](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00132-5)
17. Refaei M., Islam S., Mackie A.S., Atallah J. Correlation of electrocardiogram parameters and hemodynamic outcomes in patients with isolated secundum atrial septal defects. *Ann. Pediatr. Cardiol.* 2017, May–Aug.; 10 (2): 152–157. <https://doi.org/10.4103/0974-2069.205139>

<https://10.36396/MS.2020.81.60.007>

Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов и варфарина у больных фибрилляцией предсердий в составе многокомпонентной антитромботической терапии

Е.Н. КРИВОШЕЕВА, Е.С. КРОПАЧЕВА, Е.П. ПАНЧЕНКО, О.А. ЗЕМЛЯНСКАЯ, А.Н. САМКО

¹ Отдел клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, Москва, 121552, Российская Федерация

² Отдел рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, Москва, 121552, Российская Федерация

Резюме

Цель исследования. Сравнение эффективности и безопасности ПОАК и варфарина в составе многокомпонентной антитромботической терапии у больных ФП в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Исследование представляет собой анализ пар больных, сопоставимых по риску инсульта, кровотечения и наличию сопутствующих заболеваний, получавших ПОАК или варфарин в составе МАТ и наблюдающихся в отделе клинических проблем атеротромбоза НМИЦ кардиологии в рамках регистра REGATA 2. Влияние приема ПОАК и варфарина в составе МАТ на частоту комбинированной конечной точки эффективности (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, венозные тромбозэмболические осложнения и сердечно-сосудистая смерть), а также конечной точки безопасности (геморрагические осложнения BARC 2–5) оценивали с помощью критерия Log rank. Отдельно проанализированы подгруппы больных в зависимости от уровня создаваемой антикоагуляции (принимавшие уменьшенную и полную дозы ПОАК и варфарин с уровнем TTR $\geq 65\%$ и $< 65\%$).

Результаты. Всего в исследование включена 81 пара пациентов (77,8% мужчины, средний возраст $67,2 \pm 7,6$ года). Медиана суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 4, по шкале HAS-BLED — 3, медиана индекса Charlson — 6. В группе варфарина медиана TTR составила 67,0%. Уменьшенную дозу ПОАК лечащие врачи назначили половине (50,6%) пациентов. Медиана длительности наблюдения составила 12 месяцев. ПОАК в полной дозе и варфарин с уровнем TTR $\geq 65\%$ в составе МАТ одинаково эффективны в отношении риска тромботических событий [ОР 1,12, ДИ 0,34–3,71]. Назначение ПОАК в уменьшенной дозе ассоциируется с достоверным увеличением частоты всех тромботических событий по сравнению с пациентами, получавшими полную дозу ПОАК или варфарин с уровнем TTR $\geq 65\%$ (Log rank $p=0,0378$). В условиях ежемесячного контроля уровня антикоагуляции частота больших и клинически значимых кровотечений одинакова на фоне приема ПОАК и варфарина в составе МАТ (Log rank $p=0,7286$). Медиана длительности приема МАТ до первого большого или клинически значимого кровотечения составила 41 день.

Заключение. Мерами, направленными на повышение безопасности и эффективности МАТ, является ограничение сроков комбинированного антитромботического лечения с назначением полной дозы ПОАК или варфарина с уровнем TTR $\geq 65\%$.

Efficacy and safety of direct oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation patients as part of multicomponent antithrombotic therapy

E.N. KRIVOSHEEVA, E.S. KROPACHEVA, E.P. PANCHENKO, O.A. ZEMLIJANSKAYA, A.N. SAMKO

¹National medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, department of clinical problems of atherothrombosis, Moscow, 3rd Cherepkovskaya st., house 15A, 121552, Moscow, Russian Federation

²National medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, department of endovascular methods of diagnostics and Treatment, Moscow, 3rd Cherepkovskaya st., house 15A, 121552, Moscow, Russian Federation

Summary

Aim of the study. To compare efficacy and safety of DOACs and warfarin as part of multicomponent antithrombotic therapy in AF patients in real clinical practice.

Materials and methods. The study is an analysis of 81 pairs of patients comparable for CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED scores, and Charlson comorbidity index, of patients receiving DOACs or warfarin as part of multicomponent antithrombotic therapy who observed in the department of clinical problems of atherothrombosis of the NMIC cardiology under the REGATA Register 2. Influence of DOACs and warfarin as a part of MAT on the frequency of the composite efficacy endpoint (acute coronary syndrome, ischemic stroke, venous thromboembolic events and cardiovascular death) and safety endpoint (hemorrhagic complications BARC types 2–5) were assessed using the Log rank criterion. Also were analyzed subgroups of patients depending on anticoagulation level (patients received reduced and full doses of DOACs and warfarin with a TTR level of $\geq 65\%$ and $< 65\%$).

Results. The study included 81 pairs of patients (77,8% men, mean aged $69 \pm 8,2$ years). The median total score CHA₂DS₂-VASc was 4, HAS-BLED score — 3, the median of the Charlson index composed — 6. In the warfarin group, the median TTR was 67%. Half (52%) of AF patients received reduced DOACs doses. Median follow up period was 12 month. Frequency of all thrombotic events for full DOACs doses and warfarin with a TTR level of ≥ 65 was similar [HR 1,12, CI 0,34–3,71] in AF patients requiring multicomponent antithrombotic therapy. Reduced DOACs doses are associated with significant increase in the frequency of all thrombotic events compared to patients who received full DOACs doses or warfarin with TTR level of ≥ 65 (Log rank $p = 0,0378$). In case of monthly monitoring of INR level frequency of major and clinically significant bleeding was similar for warfarin with regular monitoring of INR level and DOACs (Log rank $p = 0,7286$). Median duration of MAT before first BARC 2-3 type bleeding was 41 days.

Conclusions. The best option to improve the safety and efficacy of MAT is limiting the duration of combined antithrombotic treatment and prescribing a full dose of DOACs or warfarin with a TTR $\geq 65\%$ level.

Сведения об авторах:

Кропачева Екатерина Станиславовна — к.м.н., с. н. с. отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Панченко Елизавета Павловна — д. м. н., проф., руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Землянская Оксана Александровна — к. м. н., м. н. с. отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Самко Анатолий Николаевич — д. м. н., проф., руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Контактная информация:

Кривошеева Елена Николаевна — аспирант отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, тел.: +7 (926) 542-03-09; e-mail: lena-4ka@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1146-9974.

Список сокращений:

ФП — фибрилляция предсердий;

ИБС — ишемическая болезнь сердца;

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство;

МАТ — многокомпонентная анти тромботическая терапия;

ПОАК — прямые оральные антикоагулянты;

АВК — антагонисты витамина К;

ГО — геморрагические осложнения;

ТС — тромботические события.

С каждым годом регистрируется все большее число больных фибрилляцией предсердий (ФП), многие из которых нуждаются в антикоагулянтной терапии с целью профилактики ишемического инсульта и системных эмболий [1–5]. Фибрилляция предсердий тесно связана с ишемической болезнью сердца (ИБС): оба заболевания имеют общие факторы риска (возраст, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет и хроническая болезнь почек). Около четверти больных ФП имеют сопутствующую ИБС и нуждаются в проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с последующим назначением многокомпонентной анти тромботической терапии (МАТ) [6–7]. В составе МАТ можно использовать и варфарин, и прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). При отсутствии противопоказаний рекомендовано отдавать предпочтение ПОАК при назначении больным, нуждающимся в МАТ, учитывая меньший риск кровотечений [8–12]. Несмотря на то что, в отличие от антагонистов витамина К (АВК), ПОАК не требуют рутинного

мониторирования антикоагуляции и обладают меньшим количеством пищевых и лекарственных взаимодействий, остается ряд пациентов (с механическими протезами клапанов, тромбозом полости левого желудочка, митральным стенозом средней и тяжелой степени), для которых АВК остаются единственно возможным пероральным антикоагулянтом, в том числе и в составе МАТ. Известно, что повышение риска кровотечений пропорционально количеству одновременно используемых препаратов [13–16]. Пытаясь уменьшить риск кровотечений, врачи часто назначают уменьшенные дозы ПОАК в составе МАТ [17–21]. Основным критерием качества лечения АВК является время нахождения значений МНО в пределах целевого диапазона — TTR [2–5]. В то же время эффективность применения ПОАК определяет соблюдение режима дозирования [22]. Безопасность ПОАК в составе МАТ, в том числе в сравнении с АВК, изучена в рандомизированных клинических исследованиях PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI, AUGUSTUS [23–25]. Возможность

применения АВК в составе МАТ основывается на данных исследований WOEST, ISAR-TRIPLE, а также на данных регистров [26–29].

Целью нашего исследования явилось сравнение эффективности и безопасности ПОАК и варфарина в составе многокомпонентной антитромботической терапии у больных ФП в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Протокол исследования

В настоящее исследование включили 290 больных с ФП из ретро- и проспективной когорт, наблюдающихся в отделе клинических проблем атеротромбоза (руководитель проф. Панченко Е.П.) в рамках регистра РЕГАТА 2. Пациенты были включены в исследование в связи с необходимостью постоянного приема пероральных антикоагулянтов и показаниями к многокомпонентной антитромботической терапии, включая плановое ЧКВ в отделе ангиографии (руководитель проф. А.Н. Самко) Института кардиологии им. А.Л. Мясникова в период с 2013 по 2018 год. В исследование не включали больных с противопоказаниями к антикоагулянтной и антиагрегантной терапии и острым коронарным синдромом менее 1 месяца назад.

Ретроспективная когорта пациентов, принимавших варфарин, составила 120 больных, принимавших МАТ и наблюдавшихся в отделе клинических проблем атеротромбоза в период с 2013 по 2018 год в рамках проспективного регистра больных ФП, получающих антикоагулянты. Варфарин назначался в соответствии с действующим алгоритмом подбора индивидуальной дозы препарата [4, 30]. Учитывая необходимость приема сопутствующей антиагрегантной терапии, целевым уровнем МНО в соответствии с действующими рекомендациями считали значения в диапазоне 2,0–2,5 [4, 10–12]. Значения МНО после подбора дозы контролировали 1 раз в 4–6 недель во время визитов в клинику на протяжении всего периода наблюдения.

Проспективная когорта пациентов, принимавших ПОАК, составила 170 больных ФП, поступивших в Институт кардиологии в период с 2017 по 2018 год для планового ЧКВ. Решение о выборе ПОАК и его дозе, а также о количестве назначаемых после выписки антиагрегантов (один или два) принимал лечащий врач. Наблюдение за пациентами в группе ПОАК было проспективным и предусматривало телефонное анкетирование (1 раз в 1–3 месяца), а также визит больных для осмотра 1 раз в 6 месяцев, длительность наблюдения составила 12 месяцев (интерквартильный размах 8,0–18,0). Пациентам, принимающим ПОАК в составе МАТ, приверженность к терапии оценивали с помощью 4-балльной шкалы Мориски — Грин [31]. Больные, набравшие 4 балла, считались приверженными к лечению, 3 балла — недостаточно приверженными, ≤ 2 баллов — не приверженными.

Для решения поставленной задачи из больных проспективной и ретроспективной когорт была отобрана 81 пара пациентов, близких в отношении риска инсульта, кровотечений и наличия сопутствующих заболеваний. В основе от-

бора больных лежали суммы баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED и индексу коморбидности Charlson.

Длительность наблюдения составила 12 месяцев.

В качестве конечной точки эффективности оценивали сумму тромботических событий (ТС), объединяющую острый коронарный синдром, ишемический инсульт, венозные тромбоэмболические осложнения и сердечно-сосудистую смерть. Конечной точкой безопасности считали геморрагические осложнения (ГО) типов 2–5 в соответствии с классификацией BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [32]. Ко 2-му типу кровотечений по BARC относят клинически значимые кровотечения, потребовавшие диагностических исследований, госпитализации или лечения. К кровотечениям 3–5-го типов по BARC относят большие геморрагии со снижением гемоглобина не менее чем на 3 г/дл, требующие хирургического вмешательства, переливания крови; также выделяют кровотечения, связанные с операцией коронарного шунтирования, и фатальные.

Во время плановых визитов в клинику (1 раз в 1 месяц для больных, получавших варфарин, и 1 раз в 6 месяцев для больных, получавших ПОАК) при необходимости у больных обеих когорт помимо доз антикоагулянтов корректировали антиагрегантную, гипотензивную, антиаритмическую, антиангинальную, гиполипидемическую и гипогликемическую терапии.

Методы исследования

Анализ коагулограммы с определением протромбинового времени, % по Квику и расчет МНО проводились в отделе клинических проблем атеротромбоза непосредственно после получения образца крови. Для измерения уровня МНО был использован тромбопластин 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 — рассчитывалось традиционным методом как число значений МНО, разделенное на общее число измерений за время наблюдения. Результат представлялся в виде процентов.

Статистическая обработка результатов. Статистический анализ данных проводили с использованием статистических программ STATISTICA¹⁰. Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы с данными интерквартильного разброса, среднего значения и стандартного отклонения.

Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы критерий 2 и критерий Стьюдента. Для определения прогностической значимости показателей использовали процедуры логистической регрессии, множественной регрессии. Для определения прогностического порогового значения шкалы HAS-BLED в отношении риска кровотечений был проведен ROC-анализ. Построение и сравнение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана — Мейера и логарифмического рангового критерия. Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Сравнительная характеристика двух групп больных, получавших ПОАК и варфарин, представлена в таблице 1. Как видно из данных, представленных в таблице 1, группы не различались по гендерному составу и возрасту, опыту приема антикоагулянтов до включения в исследование. Самым частым фактором риска в обеих группах была артериальная гипертония, инфаркт миокарда в анамнезе отмечался более

чем у половины больных обеих групп. В группе ПОАК большинству пациентов (97,5%) МАТ (в 86,4% тройная) была назначена в связи с выполнением плановых ЧКВ. Несмотря на то что в соответствии с критериями для формирования пар группы сравнения были сопоставимы по количественным оценкам шкал, отражающих риск тромбоэмболических осложнений, кровотечений и соматическую тяжесть, в группе варфарина только у 58,0% пациентов показанием к назначению МАТ явилось выполнение ЧКВ. В группе пациентов,

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика больных, принимающих варфарин и ПОАК в составе МАТ

Показатель	ПОАК n=81	Варфарин n=81	Р
Мужчины, n (%)	64 (79,0)	62 (76,5)	0,8503
Женщины, n (%)	17 (21,0)	19 (23,5)	0,8503
Возраст, лет (Med/MD±SD) (25%; 75%)	69,0 (67,9±7,8) (63,0; 73,0)	66,0 (66,4±7,3) (61,0; 73,0)	0,2061
«Наивные» больные, n (%)	39 (48,2)	44 (54,3)	0,5297
Артериальная гипертония, n (%)	78 (96,3)	76 (93,8)	0,7196
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	41 (50,6)	44 (54,3)	0,7531
ХСН со снижением ФВ, n (%)	23 (28,4)	38 (46,9)	0,0228
Сахарный диабет, n (%)	23 (28,4)	36 (44,4)	0,0496
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	15 (18,5)	18 (22,2)	0,6968
СКФ (CKD-EPI) <60 мл/мин./1,73 м ² , n (%)	22 (27,2)	19 (23,5)	0,7181
ГО в анамнезе, n (%)	13 (16,05)	13 (16,05)	1,0000
Выполнение ЧКВ, n (%)	79 (97,5)	47 (58,0)	0,0000
ТАТ, n (%)	70 (86,4)	42 (51,9)	0,0000
Назначение сразу ДАТ, n (%)	11 (13,6)	39 (48,1)	0,0000
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (Med/MD±SD) (25%; 75%) ФП	4,0; (4,3±1,6) (3,0; 5,0)	4,0; (4,3±1,6) (3,0; 5,0)	1,0000
Индекс Charlson (Med/MD±SD; 25%; 75%)	6,0; (6,3±2,4) (5,0; 8,0)	6,0; (6,3±2,3) (5,0; 8,0)	0,9732
Сумма баллов по шкале HAS-BLED (Med/MD±SD; 25%; 75%)	3,0; (3,3±0,9) (3,0; 4,0)	3,0; (3,3±1,0) (3,0; 4,0)	0,5106
Больные, получавшие МАТ в связи с перенесенным ЧКВ			

Показатель	ПОАК n=47	Варфарин n=47	Р
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (Med/MD±SD) (25%; 75%) ФП	4,0; (4,0±1,2) (3,0; 5,0)	4,0; (4,0±1,2) (3,0; 5,0)	1,0000
Индекс Charlson (Med/MD±SD; 25%; 75%)	5,0; (5,5±1,8) (4,0; 7,0)	5,0; (5,7±1,9) (4,0; 7,0)	0,5793
Сумма баллов по шкале HAS-BLED (Med/MD±SD; 25%; 75%)	3,0; (3,0±0,8) (3,0; 4,0)	3,0; (3,2±0,8) (3,0; 4,0)	0,2407
ХСН со снижением ФВ, n (%)	15 (32,0)	11 (23,4)	0,4896
Сахарный диабет, n (%)	20 (42,6)	14 (29,8)	0,2831
ТАТ, n (%)	40 (85,1)	39 (83,0)	1,0000

Обозначения: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТАТ — тройная анти тромботическая терапия, ДАТ — двойная анти тромботическая терапия.

принимающих варфарин, большее число больных страдало сахарным диабетом и имело хроническую сердечную недостаточность со снижением ФВ. Данное наблюдение обусловлено тем, что в исследование включены пациенты, длительно наблюдающиеся в рамках проспективного регистра больных ФП в отделе атеротромбоза НМИЦ кардиологии и получавшие АВК в составе МАТ, не только в связи с выполнением ЧКВ, но и по другим причинам. При отдельном анализе 47 пар пациентов, получающих МАТ в связи с выполнением ЧКВ, обе группы оказались сопоставимы по всем указанным в таблице 1 характеристикам.

В группе варфарина медиана TTR составила 67,0% (ИКР 60,0; 75,0), среднее значение 68,1±12,1%.

ПОАК и его дозы выбирал лечащий врач. Ривароксабан принимали 43 (53,1%) пациента, апиксабан — 22 (27,2%), дабигатран — 16 (19,8%) больных. Уменьшенную дозу ПОАК лечащие врачи назначили половине (50,6%) пациентов. Медиана по шкале Мориски — Грин в группе ПОАК составила 3 балла, среднее значение 3,0±1,0.

Результаты

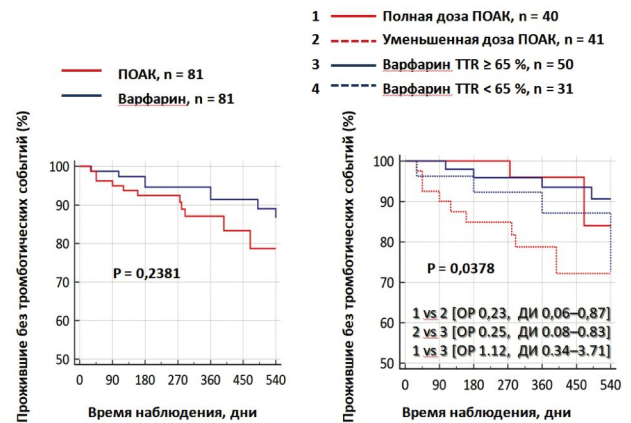
1. Сравнение эффективности варфарина и ПОАК в составе МАТ

За время наблюдения у 19 (11,7%) пациентов зарегистрировано наступление комбинированной конечной точки эффективности, объединяющей все тромботические события и смерть от сердечно-сосудистых причин. Число тромботических событий достоверно не различалось между группами сравнения и составило 13,8 в группе ПОАК и 9,09 в группе варфарина в пересчете на 100 пациенто-лет. Наиболее частым осложнением оказалась смерть от сердечно-сосудистых причин, включая три случая фатального ишемического инсульта. Все три фатальных ишемических инсульта зарегистрированы в группе ПОАК. У трех пациентов развился нефатальный ишемический инсульт, у двух — нефатальный инфаркт миокарда. У одного пациента произошел тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Частоту тромботических событий в группах ПОАК и варфарина сравнивали на основании построения кривых Каплана — Мейера с помощью критерия Log rank. При сравнении выживаемости без тромботических событий (ТС) для групп больных, получавших ПОАК или варфарин в составе многокомпонентной АТ, достоверных различий не выявлено (0,86 против 0,90, Log rank $p=0,2381$; рисунок 1).

Принимая во внимание актуальность уровня создаваемой антикоагуляции, определяемой дозой ПОАК и TTR для варфарина, были построены кривые выживаемости Каплана — Мейера для четырех подгрупп больных: принимавших уменьшенную и полную дозы ПОАК и варфарин с уровнем TTR≥65% и <65%. Сравнение этих подгрупп выявило достоверные отличия (Log rank $p=0,0378$; рисунок 1). Достоверные отличия выявлены между группами полной и уменьшенной доз ПОАК [ОР 0,23, ДИ 0,06–0,87]. Также имеются различия между группами больных, принимавших ПОАК в уменьшенной дозе и принимавших варфарин с уровнем TTR≥65% [ОР 0,25, ДИ 0,08–0,83]. Группы па-

Рисунок 1. Доля больных фибрилляцией предсердий, получающих ПОАК и варфарин в составе многокомпонентной антитромботической терапии, проживших период наблюдения без развития тромботических осложнений (кривые Каплана — Мейера)



циентов, принимавших ПОАК в полной дозе и варфарин с уровнем TTR≥65%, оказались сопоставимы в отношении эффективности [ОР 1,12, ДИ 0,34–3,71]. В группе варфарина доля больных с TTR≥65% составила 61,7%, у оставшихся 38,3% больных медиана TTR оказалась близкой к целевым значениям и составила 60,0% (ИКР 50,0–60,0). Достоверного влияния на развитие ТС TTR <65% не выявлено [ОР 0,40, ДИ 0,10–1,53].

Таким образом, на фоне приема ПОАК в уменьшенной дозе достоверно большее число пациентов перенесли ТС, чем при приеме полных доз ПОАК или варфарина с уровнем TTR≥65%. Эффективность ПОАК в полных дозах не отличается от варфарина с уровнем TTR≥65%.

2. Сравнение безопасности ПОАК и варфарина в составе МАТ

У 162 пациентов, принимавших МАТ, было зарегистрировано 56 (34,6%) кровотечений BARC 2–3 (включая повторные) у 45 (27,8%) больных. Число кровотечений в сравниваемых группах достоверно не различалось и составило 35,0 в группе ПОАК и 31,8 в группе варфарина из расчета на 100 пациенто-лет. Связанных с операцией коронарного шунтирования и фатальных кровотечений (BARC 4–5) не зарегистрировано.

При сравнении кривых Каплана — Мейера, отражающих отсутствие кровотечений BARC 2–3 у пациентов, получавших ПОАК и варфарин (среднее значение TTR 68,1±12,1%) в составе МАТ, достоверных различий не выявлено (0,70 против 0,74, Log rank $p=0,3186$; рисунок 2).

При анализе групп больных, принимавших уменьшенную и полную дозу ПОАК и варфарин с уровнем TTR≥65% и 65%, достоверных различий в отношении частоты кровотечений также не выявлено (Log rank $p=0,7286$; рисунок 2).

3. Структура кровотечений и факторы, связанные с их развитием, на фоне приема многокомпонентной антитромботической терапии

Рисунок 2. Доля больных фибрилляцией предсердий, получающих ПОАК и варфарин в составе многокомпонентной анти тромботической терапии, проживших период наблюдения без развития кровотечений BARC 2–3 (кривые Каплана — Мейера)

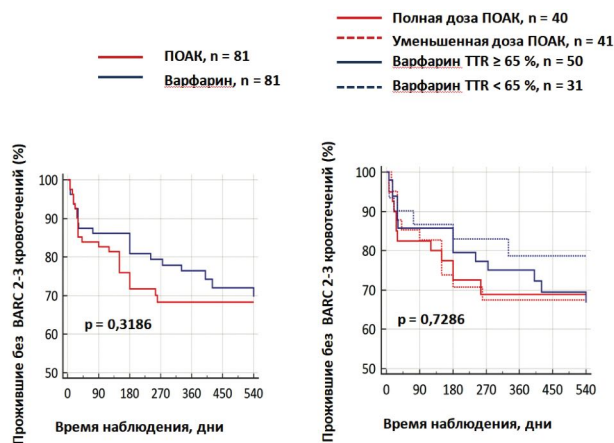


Рисунок 3. Локализация BARC 2–3* кровотечений у больных, принимавших МАТ.

*Большие и клинически значимые кровотечения

BARC 2-3* кровотечения, n=45

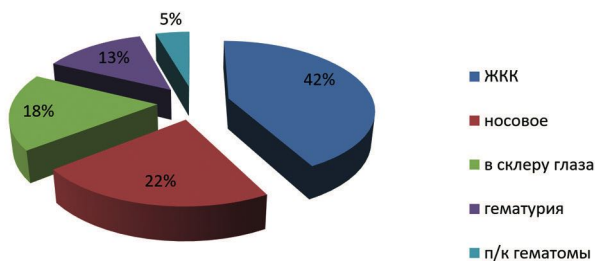


Рисунок 4. Кривая выживаемости без развития кровотечений BARC 2–3 в зависимости от длительности многокомпонентной анти тромботической терапии

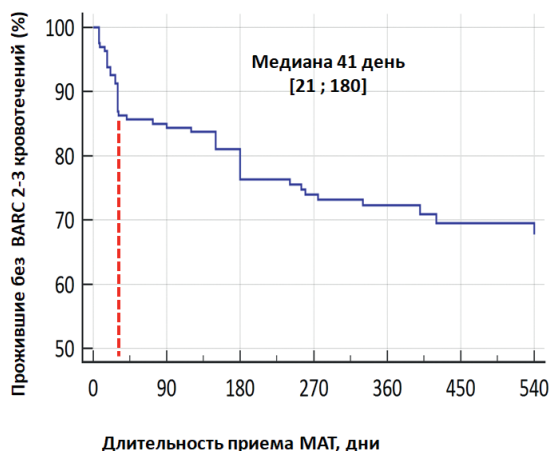
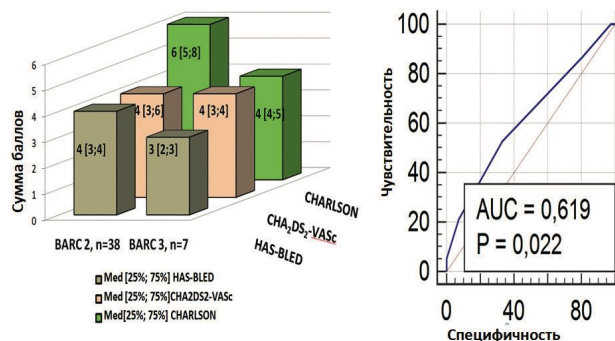


Рисунок 5. Сопоставление клинически значимых (BARC 2) и больших (BARC 3) кровотечений в зависимости от суммы баллов по шкалам оценки риска; корреляция кровотечений BARC 2 и суммы баллов по шкале HAS-BLED (ROC анализ)



Одной из задач нашей работы был анализ кровотечений и поиск факторов, ассоциированных с их развитием, у получающих МАТ больных. С этой целью мы проанализировали больных, получавших МАТ, независимо от типа принимаемого антикоагулянта.

При анализе локализации больших и клинически значимых ГО выявлено, что наиболее часто (42%) регистрировались желудочно-кишечные кровотечения (как из верхних, так и из нижних отделов ЖКТ) у 19 пациентов; в 10 случаях отмечались обильные носовые кровотечения, требующие проведения тампонады; у 8 больных отмечались кровоизлияния в склеру глаза; в 6 случаях — гематурия; в единичных случаях отмечались гематомы размером более 15 см (n=2) (рисунок 3).

Длительность приема МАТ до развития первого большого или клинически значимого ГО, по нашим данным, составила 41 день (ИКР 21; 180) (рисунок 4).

По результатам однофакторного анализа группы пациентов, перенесшие ГО и нет, достоверно различались по сумме баллов по шкале HAS-BLED ($p=0,0489$), отражающей риск кровотечений (см. таблицу 2). Взаимосвязи развития ГО с началом антикоагулянтной терапии не выявлено ($p=0,2982$).

Показатели, значение p для которых по результатам однофакторного анализа составило $\leq 0,2$, включены в процедуру множественной регрессии. По результатам множественной регрессии предикторов развития больших и клинически значимых ГО у больных ФП на фоне приема МАТ не выявлено.

По данным отдельного анализа клинических характеристик больных, перенесших клинически значимые (BARC 2) и большие (BARC 3) кровотечения, обнаружено, что пациенты, перенесшие BARC 2 ГО, имеют большее число соматических заболеваний, чем пациенты, перенесшие BARC 3 ГО: группы достоверно отличались по индексу коморбидности Charlson ≥ 6 (медиана), $p=0,0470$. Учитывая небольшое число больших кровотечений (BARC 3) (n=7), процедура ROC-анализа была проведена только

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с развитием кровотечений BARC 2–3 у больных, принимающих МАТ

Показатель	Пациенты, перенесшие ГО, n=45 (27,8%)	Пациенты, прожившие период наблюдения без ГО n=117 (72,2%)	Р
Мужчины/женщины, n (%)	35/10 (77,8/22,2)	91/26 (77,8/22,2)	1,0000
Возраст, лет (Med/MD±SD) (25%; 75%)	67,0; (67,5±7,5) (63,0; 73,0)	67,0; (67,1±7,6) (62,0; 73,0)	0,7700
Возраст ≥75 лет, n (%)	8 (17,8)	20 (17,1)	1,0000
ИМТ<27 кг/м ² , n (%)	13 (28,9)	24 (20,5)	0,2973
ГО в анамнезе, n (%)	10 (22,2)	16 (13,7)	0,2317
«Наивные» больные, n (%)	20 (44,4)	63 (53,9)	0,2982
Прием ПОАК, n (%)	24 (53,3)	57 (48,7)	0,7260
Прием варфарина, n (%)	21 (46,7)	60 (51,3)	0,7260
Прием ТАТ, n (%)	29 (64,4)	83 (70,9)	0,4510
Выполнение ЧКВ, n (%)	38(84,4)	88 (75,2)	0,2912
Артериальная гипертония, n (%)	42(93,3)	112 (95,7)	0,6863
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	20 (44,4)	65 (55,6)	0,2229
ХСН, n (%)	15 (33,3)	46 (39,3)	0,5876
Сахарный диабет, n (%)	16 (35,6)	43 (36,8)	1,0000
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	9 (20,0)	24 (20,5)	1,0000
СКФ (СКД-ЕП) <60 мл/мин./1,73 м ² , n (%)	13 (28,9)	28 (23,9)	0,5480
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, n (%)	19 (42,2)	32 (27,4)	0,0889
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (Med/MD±SD) (25%; 75%)	4,0; (4,3±1,8) (3,0; 5,0)	4,0; (4,3±1,5) (3,0; 5,0)	0,8820
Индекс Charlson (Med/MD±SD; 25%; 75%)	6,0; (6,1±2,5) (5,0; 8,0)	6,0; (6,3±2,3) (5,0; 8,0)	0,6555
Сумма баллов по шкале HAS-BLED (Med/MD±SD) (25%; 75%)	3,0; (3,5±1,1) (3,0; 4,0)	3,0; (3,2±0,9) (3,0; 4,0)	0,0489

для клинически значимых кровотечений (BARC 2) (n=38). По данным ROC-анализа, развитие клинически значимых ГО (BARC 2) достоверно зависит от суммы баллов по шкале HAS-BLED (p=0,02, площадь под кривой 0,619; рисунок 5). Сумма баллов по шкале HAS-BLED >3 оказалась прогностически значимой в отношении риска развития клинически значимых кровотечений. Значения чувствительности и специфичности составили соответственно 52,6 и 66,9%.

Обсуждение

Целью нашего исследования было сравнение эффективности и безопасности варфарина и ПОАК в составе многокомпонентной антитромботической терапии в условиях реальной клинической практики. Располагая данными многолетнего регистра пациентов, длительно получающих антикоагулянты и наблюдающихся в нашей клинике, мы сочли возможным применить анализ пар больных, получавших ПОАК или варфарин. Нам удалось сформировать 81 пару пациентов, сопоставимых по риску инсульта, кровоте-

ния и наличию сопутствующих заболеваний. Тем не менее в связи с тем, что плановые ЧКВ выполнялись чаще в группе ПОАК, чем в группе варфарина (97,5 и 58%), тройную антитромботическую терапию в группе ПОАК также назначали чаще (81,4 и 51,9%). Среди пациентов, получавших варфарин, многокомпонентная антитромботическая терапия назначалась не только больным ФП в связи с ЧКВ, но и в связи с мультифокальным атеросклеротическим поражением, перенесенным инфарктом миокарда в качестве альтернативы аспирина. По этой причине среди принимавших варфарин пациентов число больных с сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью со снижением ФВ было больше. Следует отметить, что при дополнительном анализе 47 пар пациентов из обеих групп, получающих МАТ только в связи с выполнением ЧКВ, группы сравнения оказались сопоставимы по всем клиническим характеристикам.

В целом эффективность варфарина и ПОАК в составе МАТ оказалась сопоставимой. Эти результаты согласуются с данными, полученными при субанализе больных, участвовавших в исследовании RE-LY и получавших сопутствующую

шую антиагрегантную терапию [32]. По нашим данным, при создании адекватной антикоагуляции (полная доза ПОАК или варфарин с уровнем TTR $\geq 65\%$) отличия в частоте развития тромботических событий отсутствуют. Основные различия в отношении тромботических событий были связаны со степенью создаваемой антикоагуляции. Тромботических событий было больше у пациентов, получавших уменьшенную дозу ПОАК. В связи с тем, что в нашем исследовании в группе варфарина доля пациентов с TTR $< 65\%$ была небольшой (38,3%), а медиана TTR у них оказалась близкой к целевым значениям (60,0%), разницы в частоте тромботических событий в зависимости от уровня TTR не выявлено.

Основным критерием качества лечения АВК является время нахождения значений МНО в пределах целевого диапазона — TTR, в то время как эффективность применения ПОАК определяет соблюдение режима дозирования [2–5, 21]. До середины 2019 года в рекомендациях ЕКО предлагалось в составе МАТ использовать ПОАК в уменьшенных из имеющих доказательную базу дозах [2, 8–9]. Тем не менее использование уменьшенной дозы ПОАК для профилактики кардиоэмболий без наличия принятых на это критериев (возраст, функция почек, масса тела, сопутствующий прием верапамила, геморрагические осложнения в анамнезе в зависимости от вида препарата) остается предметом дискуссии. В нашем исследовании большинство больных относилось к категории высокого риска тромбоэмболических осложнений (медиана суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 4) и имели большее количество сопутствующих заболеваний (медиана оценки индекса Charlson составила 6), тем не менее половине (50,6%) пациентов лечащие врачи назначили ПОАК в уменьшенной дозе.

В нашу задачу не входил анализ причин выбора той или иной дозы ПОАК. Наиболее вероятной причиной снижения доз ПОАК являются опасения врачей в отношении кровотечений у коморбидных пациентов. Однако именно такие больные нуждаются в полной дозе антикоагулянта, обладающей наибольшей эффективностью. За 12 месяцев наблюдения мы зарегистрировали три фатальных ишемических инсульта, и все они произошли у пациентов, принимающих ПОАК в уменьшенной дозе. По нашим ранее полученным данным, а также на основании регистров и метаанализов было показано, что уменьшение дозы ПОАК повышает риск неблагоприятных ишемических событий при отсутствии преимуществ в отношении безопасности [18, 34–36]. Тем не менее частота назначения уменьшенных доз ПОАК в реальной клинической практике составляет 10–40% [17–21]. Исследование PIONEER AF-PCI, продемонстрировавшее близкую эффективность ривароксабана в уменьшенной дозе и варфарина в составе МАТ, не обладало достаточной мощностью для достоверной оценки ишемических событий [23]. В исследовании REDUAL-PCI при анализе конечной точки эффективности были объединены группы пациентов, принимавших 150 и 110 мг дабигатрана, а при анализе отдельных компонентов эффективности обращала на себя внимание тенденция к большей частоте тромбоэмболии или смерти, инфаркта миокарда и тромбоза стента в группе дабигатрана 110 мг 2 р/сут. в составе двойной антитромботической терапии [24]. В рекомендациях Европейского кардиологическо-

го общества 2019 года рекомендовано назначение полной дозы ПОАК пациентам, перенесшим ЧКВ в стандартной ситуации, снижение дозы ПОАК рекомендуется лишь при высоком риске кровотечений [12].

По данным нашего небольшого когортного исследования, варфарин и ПОАК в составе МАТ оказались сопоставимы в отношении безопасности, что в первую очередь связано с тщательным патронажем больных, получающих варфарин. В исследованиях SPORTIF III и V было показано, что терапия варфарином с поддержанием TTR $\geq 75\%$ сопровождается наименьшим числом тромбоэмболических осложнений и крупных кровотечений [37]. Тем не менее в условиях реальной клинической практики и по данным рандомизированных клинических исследований у 40% и более пациентов, принимающих варфарин, уровень МНО часто находится вне целевого диапазона [38–39]. При комбинации варфарина с антиагрегантной терапией в соответствии с современными рекомендациями значение TTR должно составлять не менее 70%, а уровень МНО — 2,0–2,5 (нижняя граница целевого диапазона) [4, 10–12]. В нашем исследовании у пациентов, получавших варфарин, МНО поддерживали на уровне 2,0–2,5, медиана TTR составила 67,0.

По данным исследований PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI, AUGUSTUS, продемонстрировано достоверное преимущество использования ПОАК в составе МАТ в сравнении с варфарином в отношении риска развития кровотечений. Однако, в отличие от наших данных, уровень МНО в этих исследованиях поддерживался в диапазоне 2,0–3,0 на фоне приема варфарина в составе тройной антитромботической терапии, а уровень TTR — 59–65%. В исследованиях PIONEER AF-PCI и REDUAL-PCI варфарин назначали в составе более интенсивного антитромботического лечения — в комбинации с двумя антиагрегантами, а ПОАК — с одним. В REDUAL-PCI у пожилых пациентов из США, получающих дабигатран в дозе 150 мг, выигрыша двойной терапии с дабигатраном перед тройной антитромботической терапией с варфарином не зафиксировано. Сопоставимая безопасность ПОАК и варфарина в составе МАТ в нашем исследовании может также объясняться тем, что пациенты из группы варфарина регулярно совершали визиты в клинику (контроль МНО 1 раз в 4–6 недель после подбора дозы), где помимо антикоагулянтной терапии проводили коррекцию факторов риска кровотечений и сопутствующего лечения, в то время как наблюдение пациентов из группы ПОАК предусматривало лишь телефонное анкетирование и визит больных для осмотра 1 раз в полгода. Важно отметить то, что назначение ПОАК в уменьшенных дозах в составе МАТ не повышало безопасности лечения в сравнении с ПОАК в полных дозах: при сравнении кривых Каплана — Мейера, отражающих отсутствие кровотечений BARC 2–3, достоверных отличий не выявлено.

При анализе локализации больших и клинически значимых кровотечений было установлено, что на фоне приема МАТ наиболее часто развиваются желудочно-кишечные кровотечения (как из верхних, так и из нижних отделов желудочно-кишечного тракта), что согласуется с данными других авторов [15, 29, 40]. Известная взаимосвязь развития ГО с началом антикоагулянтной терапии в нашем исследо-

вании не подтвердилась, что может быть обусловлено тем, что большинство пациентов с ишемической болезнью сердца, нуждающиеся в МАТ, до начала приема антикоагулянтов имели опыт антиагрегантной терапии. Мы обнаружили, что пациенты, перенесшие кровотечения клинически значимые (BARC 2) и большие (BARC 3), достоверно отличались по величине индекса коморбидности Charlson ≥ 6 . Пациенты, перенесшие ГО BARC 2, оказались соматически более тяжелыми. По нашим данным, развитие ГО BARC 2 достоверно зависит от суммы баллов по шкале HAS-BLED, по данным ROC-анализа ($p=0,02$, площадь под кривой 0,619). Несмотря на преимущество ПОАК в отношении безопасности и сопоставимую, а в ряде случаев большую эффективность в сравнении с АВК [39, 41–42], частота назначения варфарина остается достаточно высокой. Для больных, имеющих механические протезы клапанов, тромбоз полости левого желудочка, ревматическое поражение клапанов, варфарин является единственно возможным антикоагулянтом. При возникновении потребности в многокомпонентной терапии у такой категории пациентов основной мерой повышения безопасности лечения является тщательный контроль уровня антикоагуляции и наблюдение кардиолога. В случае назначения ПОАК необходимо строгое соблюдение режима дозирования с целью повышения эффективности лечения.

Мерой повышения безопасности МАТ является ограничение срока тройной терапии. Наше исследование не предусматривало сравнение разных режимов длительности тройной антитромботической терапии. При назначении МАТ врачи пользовались существующими на момент назначения рекомендациями, которые в последнее время были значительно модифицированы. Все эксперты по соображениям безопасности единодушны в применении ПОАК в составе многокомпонентной антитромботической терапии за исключением известных категорий пациентов с абсолютными показаниями к приему АВК [8–12]. Также большинство экспертов считают, что в качестве ингибитора P2Y₁₂-рецепторов должен использоваться клопидогрел [2, 4, 8–9, 11]. Применение более сильного антиагреганта — тикагрелора — допускается лишь в случае назначения двойной антитромботической терапии, состоящей из тикагрелора и ПОАК [12, 22]. Основные разногласия европейских и североамериканских экспертов касаются длительности назначения аспирина в составе ТАТ. Североамериканские эксперты считают, что у большинства больных ФП длительность терапии аспирином в составе ТАТ можно ограничить периодом госпитализации или 6–7 днями [10]. Следует отметить, что результаты исследования AUGUSTUS подтверждают данную позицию тем, что у пациентов на тройной антитромботической терапии, состоящей из клопидогрела, полной дозы аписабана и аспирина, частота кровотечений составляла 16,1% против 9% в группе больных, получавших плацебо аспирина [25]. В то время как частота определенного/вероятного тромбоза стента в сравниваемых группах была существенно меньше и составила 0,5% в группе ТАТ и 0,9% в группе больных, получавших аспирин-плацебо. Североамериканские эксперты считают возможным рассмотреть продление лечения аспирином до 30 дней в составе ТАТ лишь у пациентов с ФП, имеющих высокий риск тромбо-

за стента и приемлемый риск кровотечения. Европейские эксперты считают, что минимальная длительность терапии аспирином у большинства больных при приемлемом риске кровотечений должна составлять 1 месяц с возможностью ее продления до 6 месяцев у больных с высоким риском тромботических осложнений и лишь больным с крайне высоким риском кровотечения возможно назначение сразу двойной антитромботической терапии [2, 8–9, 11]. С 2019 года в соответствии с рекомендациями европейских экспертов по хроническому коронарному синдрому возможно ограничение срока ТАТ до одной недели в случае неосложненного ЧКВ при низком риске тромбоза стента [12]. По нашим данным, медиана длительности приема многокомпонентной антитромботической терапии до первого большого или клинически значимого кровотечения составила 41 день.

Принимая во внимание сказанное выше, у коморбидных пациентов, имеющих большое число сопутствующих заболеваний, обуславливающих высокий риск кровотечений, в том числе по шкале HAS-BLED, оптимальным решением представляется ограничение сроков тройной антитромботической терапии до 7–30 дней с назначением полной дозы ПОАК или варфарина с уровнем TTR $\geq 65\%$.

Ограничениями в нашей работе явились небольшое число наблюдений и нежесткая конечная точка эффективности.

Выводы

1. ПОАК в полной дозе и варфарин с уровнем TTR $\geq 65\%$ в составе МАТ одинаково эффективны [ОР 1,12, ДИ 0,34–3,71] в отношении риска тромботических событий.
2. Назначение ПОАК в уменьшенной дозе ассоциируется с достоверным увеличением частоты всех тромботических событий по сравнению с пациентами, получавшими полную дозу ПОАК или варфарин с уровнем TTR $\geq 65\%$ (Log rank $p=0,0378$).
3. В условиях ежемесячного контроля уровня антикоагуляции и состояния пациентов частота больших и клинически значимых кровотечений одинакова на фоне приема ПОАК и варфарина в составе МАТ (Log rank $p=0,7286$).
4. Наиболее частой локализацией больших и клинически значимых кровотечений у больных ФП, принимающих многокомпонентную антитромботическую терапию, является желудочно-кишечный тракт.
5. Клинически значимые кровотечения, геморроидальные, носовые кровотечения, гематурия, кровоизлияния в склеру глаза и подкожные гематомы связаны с наличием сопутствующих заболеваний и суммой баллов по шкале HAS-BLED.
6. У больных ФП, подвергнутых плановому ЧКВ, медиана длительности приема многокомпонентной антитромботической терапии в реальной клинической практике до первого большого или клинически значимого кровотечения составляет 41 день.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.12.2019

Принята в печать 29.12.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Benjamin E., Virani S., Callaway C. et al. Heart disease and stroke statistics 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137: 67–492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J*. 2016; 37 (38): 2893–962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
- January C., Wann L., Calkins H. et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2019; 16 (8): e66–e93. doi:10.1016/j.hrthm.2019.01.024
- Голицын С.П., Панченко Е.П., Крощачева Е.С., Лайович Л.Ю., Майков Е.Б., Миронов Н.Ю., Шахматова О.О. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019; (4): 4–85. Ссылка активна на 04.02.2020 [Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., Layovich L.Y., Maikov E.B., Mironov N.Y., Shakhmatova O.O. Eurasian clinical recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian heart journal*. 2019; (4): 4–85. Accessed February 4, 2020 (In Russ.)] <https://evrazkar.elpub.ru/jour/article/view/341/341>
- Lip G., Banerjee A., Boriani G. et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Chest*. 2018; 154 (5): 1121–1201. doi:10.1016/j.chest.2018.07.040
- Kirchoff P., Ammentorp B., Darius H. et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of Thromboembolic events — European Registry in atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014; 16: 6–14.
- Krakov S., Schneider K., Lang S., Suselbeck T., Borggrefe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first time coronary angiography. *PLOS One*. 2011; 6: e24964.
- Valgimigli M., Bueno H., Byrne R. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J*. 2017; 39 (3): 213–60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
- Neumann F., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J*. 2019 Jan 7; 40 (2): 87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
- Angiolillo D., Goodman S., Bhatt D. et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2018; 138 (5): 527–36. doi: 10.1161/circulationaha.118.034722
- Lip G., Collet J., Haude M. et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *EP Europace*. 2018; 21 (2): 192–193. doi:10.1093/europace/euy174
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J*. 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
- Sørensen R., Hansen M., Abildstrom S. et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *The Lancet*. 2009; 374 (9706): 1967–74. doi: 10.1016/S0140-6736 (09)61751-7
- Hansen M., Sørensen R., Clausen M. et al. Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation. *Arch. Intern. Med*. 2010; 170 (16). doi: 10.1001/archinternmed.2010.271
- Lamberts M., Olesen J., Ruwald M. et al. Bleeding After Initiation of Multiple Antithrombotic Drugs, Including Triple Therapy, in Atrial Fibrillation Patients Following Myocardial Infarction and Coronary Intervention. *Circulation*. 2012; 126 (10): 1185–1193. doi:10.1161/circulationaha.112.114967
- Van Rein N., Heide-Jørgensen U., Lijfering W., Dekkers O., Sørensen H., Cannegieter S. Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy. *Circulation*. 2019; 139 (6): 775–786. doi:10.1161/circulationaha.118.036248
- Clemens A., Noack H., Ferreira J., Connolly S., Yusuf S., Lip G. Patient outcomes using the European label for dabigatran. *Thromb. Haemost.* 2014; 111 (05): 933–42. doi: 10.1160/th13-09-0734
- Steinberg B., Shrader P., Pieper K., et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (4). doi: 10.1161/jaha.117.007633
- Ruiz Ortiz M., Muñoz J., Raña Míguez P. et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *EP Europace*. 2017; 20 (10): 1577–83. doi: 10.1093/europace/eux316
- Okumura Y., Yokoyama K., Matsumoto N. et al. Current use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation in Japan: Findings from the SAKURA AF Registry. *J. Arrhythm.* 2017; 33 (4): 289–96. doi: 10.1016/j.joa.2016.11.003
- Staerk L., Gerdts T., Lip G. et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J. Intern. Med*. 2017; 283 (1): 45–55. doi:10.1111/joim.12683
- Steffel J., Verhamme P., Potpara T. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J*. 2018; 39 (16): 1330–93. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136
- Gibson C., Mehran R., Bode C. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New England J. Medicine*. 2016; 375 (25): 2423–34. doi: 10.1056/nejmoa1611594
- Cannon C., Bhatt D., Oldgren J. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *New England J. Medicine*. 2017; 377 (16): 1513–24. doi: 10.1056/nejmoa1708454
- Lopes R., Hong H., Alexander J. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation: finding the sweet spot. *Eur. Heart J*. 2019; 40 (46): 3768–3770. doi:10.1093/eurheartj/ehz823
- Dewilde W., Oirbans T., Verheugt F. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2013; 381 (9872): 1107–1115. doi:10.1016/S0140-6736(12)62177-1
- Lamberts M., Gislason G., Olesen J. et al. Oral Anticoagulation and Antiplatelets in Atrial Fibrillation Patients After Myocardial Infarction and Coronary Intervention. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62 (11): 981–989. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.029
- Fiedler K., Maeng M., Mehili J. et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015; 65 (16): 1619–1629. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.050
- Rubboli A., Saia F., Sciahbasi A. et al. Twelve-month outcome of patients with an established indication for oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting and stratified by the baseline risk of bleeding. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2017; 18 (6): 425–430. doi:10.1016/j.carrev.2017.03.015
- Крощачева Е.С., Боровков Н.Н., Вавилова Т.В., Верейна Н.К., Воробьева Н.А., Галкина И.С., Грехова Л.В., Гронтовская А.В., Донников А.Е., Добровольский А.Б., Жолобова Н.И., Загородникова К.А., Затеишников Д.А., Землянская О.А., Зотова И.В., Колеватова Г.А., Кох Н.В., Лавринов П.А., Лишиц Г.И., Максимова О.О., Митрошкина М.О., Панченко Е.П., Рогозина А.С., Синицын С.П., Слепухина А., Сироткина О.В., Титаева Е.В., Трофимов Д.Ю., Федюшина О.П., Чулков В.С., Цветовская Г.А. Быстрые темпы насыщения варфарином — предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина. *Атеротромбоз*. 2015; (1): 74–86. [Kropacheva E.S., Borovkov N.N., Vavilova T.V., Vereina N.K., Vorob'eva N.A., Galkina I.S., Grehova L.V., Grontovskaja A.V., Donnikov A.E., Dobrovol'skij A.B., Zholobova N.I., Zagorodnikova K.A., Zatejshnikov D.A., Zemljanskaja O.A., Zotova I.V., Kolevatova G.A., Koh N.V., Lavrinov P.A., Lifshic G.I., Maksimova O.O., Mitroshkina M.O., Panchenko E.P., Rogozina A.S., Sinicyn S.P., Slepuhina A., Sirotkina O.V., Titaeva E.V., Trofimov D.Ju., Fedjushina O.G., Chulkov V.S., Cvetovskaja G.A. Bystrye tempy насыщения варфарином-предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Modernizacija algoritma podbora dozy varfarina. *Aterotromboz*. 2015; (1): 74–86. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2015-1-74-86>
- Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and Predictive Validity of a Self-reported Measure of Medication Adherence. *Med. Care*. 1986; 24 (1): 67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007
- Mehran R., Rao S., Bhatt D. et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. *Circulation*. 2011; 123 (23): 2736–47. doi: 10.1161/circulationaha.110.009449
- Dans A., Connolly S., Wallentin L. et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2013; 127 (5): 634–640. doi:10.1161/circulationaha.112.115386
- Кривошеева Е.Н., Крощачева Е.С., Панченко Е.П., Самко А.Н. Тромботические и геморрагические осложнения у больных фибрилляцией предсердий, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (9): 38–46. [Krivosheeva E.N., Kropacheva E.S., Panchenko E.P., Samko A.N. Tromboticheskie i gemorragicheskie oslozhenija u bol'nyh fibrillacijey predserdij, perenessih planovoe chreskoznoe koronarное

- vmeshatel'stvo. *Terapevticheskij arhiv*. 2019; 91 (9): 38–46. (In Russ.]. doi: 10,26442/00403660,2019.09.000297
35. Ikeda T., Ogawa S., Kitazono T. et al. Outcomes associated with underdosing of rivaroxaban for management of non-valvular atrial fibrillation in real-world Japanese clinical settings. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2019; 48 (4): 653–660. doi:10,1007/s11239-019-01934-6
36. Arbel R., Sergienko R., Hammerman A. et al. Effectiveness and Safety of Off-Label Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Am. J. Med.* 2019; 132 (7): 847–855.e3. doi:10,1016/j.amjmed.2019.01.025
37. Waldo A.. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control: Results From SPORTIF III and V. *Yearbook of Cardiology*. 2008; 2008: 468–469. doi:10,1016/s0145-4145(08)06048-6
38. Schwammenthal Y., Bornstein N., Schwammenthal E. et al. Relation of Effective Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation to Stroke Severity and Survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). *Am. J. Cardiol.* 2010; 105 (3): 411–416. doi:10,1016/j.amjcard.2009.09.050
39. Patel M., Mahaffey K., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England J. Medicine*. 2011; 365 (10): 883–91. doi: 10,1056/nejmoa1009638
40. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Кривошеева Е.Н. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). *Атеротромбоз*. 2017; (1): 145–62. [Kropacheva E.S., Zemljanskaja O.A., Panchenko E.P., Dobrovol'skij A.B., Krivosheeva E.N. Bezopasnost' dlitel'noj terapii varfarinom: chastota krovotechenij i klinicheskie prediktory ih razvitija (rezul'taty prospektivnogo 15-letnego nabljudenija). *Aterotromboz*. 2017; (1): 145–62 (In Russ.]. doi: 10,21518/2307-1109-2017-1-145-162
41. Connolly S., Ezekowitz M., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England J. Medicine*. 2009; 361 (12): 1139–51. doi: 10, 1056/nejmoa0905561
42. Granger C., Alexander J., McMurray J. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England J. Medicine*. 2011; 365 (11): 981–92. doi:10, 1056/nejmoa1107039

<https://10.36396/MS.2020.10.34.008>

Психологический статус больных и развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с низким и умеренным риском по данным десятилетнего наблюдения

М.Д. СМІРНОВА, Т.В. ФОФАНОВА, О.Н. СВІРИДА, О.Н. БЛАНКОВА, Ф.Т. АГЕЕВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Резюме

Для улучшения прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) необходимо рассмотрение не только «классических» факторов риска, но и дополнительных, одним из которых является психологический статус пациента.

Цель исследования. Оценить вклад психологического статуса больных артериальной гипертензией с риском по SCORE<5% в повышение риска развития ССО по данным 10-летнего наблюдения.

Материалы и методы. В исследование в 2009–2010 годах было включено 142 больных с артериальной гипертензией и риском ССО по SCORE<5% (37 мужчин). Больным помимо стандартного клинического обследования проводилось анкетирование по шкале HADS для оценки уровня тревоги и депрессии. В 2019 году проведен телефонный обзвон больных для выявления ССО за прошедшее время: смерть от ССЗ (ССС), инфаркты миокарда (ОИМ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), случаи реваскуляризации, госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

Результаты. На момент включения в исследование возраст больных составлял 50,9±8,2 года. Уровень артериального давления на первом визите был для систолического (САД) 130,0 (128,4; 133,7) мм рт. ст. и диастолического (ДАД) 80,0 (81,3; 84,5) мм рт. ст., холестерин (ХС) был 6,1 (5,9; 6,3) ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) 3,8 (3,6; 4,0) ммоль/л. Уровень тревоги (А) составлял 7,0 (7,0; 8,2) балла, депрессии (D) — 5,7 (5,2; 6,2) балла. Доля больных с клинически выраженной депрессией (более 11 баллов) — 8,5% (12 человек), с клинически выраженной тревогой (более 11 баллов) — 18,3% (26 человек). За 10 лет произошло 2 случая ССС (1,4%), 6 ОИМ, 12 случаев реваскуляризации, 4 ОНМК, 34 случая госпитализации в связи с ССЗ. ИБС диагностирована у 14 человек (9,6%). Доля больных, перенесших ССО, — 31,7%. Группы больных, перенесших и не перенесших ССО, исходно отличались только по уровню D: 7,0 (5,6; 7,3) балла у больных с ССО vs 5,0 (4,7; 5,8) р=0,04. По данным многофакторного регрессионного анализа, уровень D показал себя независимым предиктором возникновения ССО в модели, включающей возраст, пол, уровни АД, ХС и тревоги ($\beta=0,218$, $p=0,03$).

Заключение. Уровень D — независимый фактор риска развития ССО у больных АГ низкого/умеренного риска по шкале SCORE.

Ключевые слова: риск сердечно-сосудистых осложнений, психологический статус, депрессия.

Psychological status of patients and development of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension with low and moderate risk by data of ten-year observation

M.D. SMIRNOVA, T.V. FOFANOVA, O.N. SVIRIDA, O.N. BLANKOVA, F.T. AGEEV

National medical research center of cardiology of the Ministry of health of the Russian Federation, 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya, 15a

Summary

To improve prediction of the development of cardiovascular complications (CVC), it is necessary to consider not only “classical” risk factors, but also additional ones, one of which is the patient’s psychological status.

Aim of the study. To assess the contribution of the psychological status of patients with arterial hypertension with a SCORE risk of<5% to an increase in the risk of development CVC according to a 10-year observation.

Materials and methods. The study included 142 patients with arterial hypertension and a CVC risk of SCORE<5% in 2009–2010 (37 men). In addition to the standard clinical examination, patients underwent HADS questionnaires to assess the level of anxiety and depression. In 2019, we phoned patients over the past to detect CVC: death from CVD (CVD), myocardial infarction (MI), stroke, revascularization, hospitalization for cardiovascular reasons.

Results. At the time of inclusion in the study, the age of the patients was 50.9 ± 8.2 years. The level of blood pressure at the first visit was for systolic (SBP) 130.0 (128.4; 133.7) mm Hg and diastolic (DBP) 80.0 (81.3; 84.5) mm Hg, cholesterol was 6.1 (5.9; 6.3) mmol/l, cholesterol low-density lipoprotein 3.8 (3.6; 4.0) mmol/l. The level of anxiety (A) was 7.0 (7.0; 8.2) points, depression (D) — 5.7 (5.2; 6.2) points. The proportion of patients with clinically severe D (more than 11 points) is 8.5% , A — 18.3% . Over 10 years, 2 CVDs (1.4%), 6 MI, 12 revascularizations, 4 stroke, 34 cases of hospitalization due to CVD occurred. CAD was diagnosed in 14 people (9.6%)

For patients with CVC (CVC +) — 31.7%. CVC + and CVC — patients initially differed only in level D: CVC + 7.0 (5.6; 7.3) vs CVC-5.0 (4.7; 5.8), $p=0.04$. According to multivariate regression analysis, level of D proved to be an independent predictor of the occurrence of CVC in a model including age, gender, blood pressure, cholesterol and anxiety levels ($\beta=0.218$, $p=0.03$).

Conclusions. D level is an independent risk factor for CVC in patients with low/moderate risk hypertension according to the SCORE scale.

Keywords: risk of cardiovascular complications, psychological status, depression.

Сведения об авторах:

Смирнова Мария Дмитриевна — д. м. н., старший научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий (ОАЛДТ) научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения России. E-mail: Naliya1@yandex.ru; +7 (926) 165-11-39; 121552, город Москва, Черепковская 3-я улица, 15а; Институт народнохозяйственного прогнозирования Российской академии наук (ИНП РАН); ORCID iD 0000-0001-6515-3882 — ответственный за переписку.

Свирида Ольга Николаевна — к. м. н., м. н. с. ОАЛДТ НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1317-036X.

Бланкова Зоя Николаевна — к. м. н., н. с. ОАЛДТ НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1317-036X.

Фофанова Татьяна Вениаминовна — д. м. н., с. н. с. ОАЛДТ НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3321-2902.

Агеев Фаиль Таипович — д. м. н., профессор, руководитель ОАЛДТ НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-4369-1393.

Значимость для развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) таких «классических» факторов риска (ФР), как возраст, мужской пол, курение, наследственная предрасположенность, артериальная гипертония (АГ), дислипидемия, сахарный диабет, неоднократно доказана и не вызывает сомнений. Однако нередко ССО впервые возникают у людей с, казалось бы, низким риском их развития. Это определяет необходимость поиска дополнительных критериев прогнозирования заболеваемости ИБС и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и определения показаний к активной первичной профилактике. Причем желательнее, чтобы эти критерии были не только достоверны, но и удобны для применения в повседневной врачебной практике и не требовали больших финансовых и временных затрат. Особенно это актуально в отношении больных, имеющих оценку от 0 до 4% по шкале SCORE, то есть традиционно относящихся к группам низкого и умеренного риска. Эта группа пациентов, как показывают исследования, очень неоднородна. Так, по результатам одного из исследований, атеросклеротические бляшки в сонных артериях были выявлены у 44% мужчин и 46% женщин младше 50 лет со SCORE <5% [1]. Очень важно вычленив из этой группы пациентов, нуждающихся в более пристальном внимании.

Депрессия, тревога и другие психосоциальные факторы рассматриваются в настоящее время как независимые ФР развития атеросклероза и его осложнений [2], однако их роль в стратификации риска у больных со SCORE <5% изучена недостаточно.

Цель: оценить вклад психологического статуса больных артериальной гипертонией с риском по SCORE <5%

в повышение риска развития ССО по данным 10-летнего наблюдения.

Материалы и методы

В исследовании была использована база данных «Программы разработки новых методов и технологий профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, в лечебных учреждениях Западного административного округа города Москвы». В исследование были включены 172 больных с АГ и риском ССО по SCORE <5%, проходивших обследование в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в 2009–2010 годах в рамках этой программы. Больным помимо стандартного клинического обследования проводилось анкетирование по анкете HADS для оценки уровня тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) и визуально-аналоговой шкале (ВАШ) для оценки качества жизни. В 2019 году нами был проведен телефонный обзвон больных с заполнением опросника телефонного контакта, отражающего ССО за прошедшее время: смерть от любых причин, смерть от ССЗ (ССС), фатальные и нефатальные инфаркты миокарда (ОИМ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), случаи реваскуляризации миокарда, госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, а также комбинированная конечная точка (ССО = СССР + ОИМ + ОНМК + реваскуляризация + госпитализация по сердечно-сосудистым причинам). Удалось получить данные 142 больных (37 мужчин и 105 женщин), которые и были включены в анализ.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica 8.0 for Windows. Непрерыв-

ные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлялись медианой и 95% доверительным интервалом Ме (-95% ДИ; 95% ДИ). Сравнение значений с распределением признаков, отличным от нормального, проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при вероятности абсолютно случайного их характера, не превышающей 5% ($p < 0,05$). Для анализа корреляции использовался метод Спирмена. Независимый характер связи изученных показателей оценивался в регрессионной модели с использованием многофакторного пошагового анализа.

Результаты

На момент включения в исследование возраст больных составлял $50,9 \pm 8,2$ года. Уровень офисного артериального давления на первом визите был для систолического (САД) 130,0 (128,4; 133,7) мм рт. ст. и диастолического (ДАД) 80,0 (81,3; 84,5) мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 70,0 (69,8; 72,8) уд./мин. Уровень ХС был 6,1 (5,9; 6,3) ммоль/л, триглицеридов 1,4 (1,5; 1,8) ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) 3,8 (3,6; 4,0) ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) 1,3 (1,4; 1,5) ммоль/л, глюкозы 5,2 (5,2; 5,7) ммоль/л. Уровень тревоги

(А) составлял 7,0 (7,0; 8,2) балла, депрессии (D) — 5,7 (5,2; 6,2) балла. Доля больных без выраженных признаков D (0–7 баллов) — 76,8% (109 человек), А (0–7 баллов) — 52% (74 человека). Доля больных с клинически выраженной депрессией (более 11 баллов) — 8,5% (12 человек), с клинически выраженной тревогой (более 11 баллов) — 18,3% (26 человек). Качество жизни по шкале ВАШ в среднем оценивалось на 60 (60,3; 65,7) баллов. Выявлена ожидаемая обратная корреляция между качеством жизни (ВАШ) и уровнем А ($r = -0,248$, $p = 0,03$) и особенно D ($r = -0,455$, $p < 0,0001$). Уровни А и D были также ожидаемо взаимосвязаны ($r = 0,443$, $p < 0,0001$).

За истекшие 10 лет в изучаемой группе произошло 2 случая ССС (1,4%), 6 ОИМ (4,2%), 4 случая нестабильной стенокардии (2,8%), 12 случаев реваскуляризации (транслюминальной баллонной ангиопластики коронарных артерий со стентированием), из них 8 — по неотложным показаниям, 4 ОНМК (2,8%), 5 госпитализаций — по поводу пароксизмов мерцательной аритмии, 24 — по поводу обострения АГ. Одной больной был имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС). Всего сообщалось о 34 случаях госпитализаций в связи с ССЗ. ИБС была диагностирована у 14 человек (9,6%). Доля больных, перенесших те или иные ССО, составила 31,7%.

При сравнении исходных данных было установлено, что группы больных, перенесших ССО (ССО+) и не пе-

Таблица 1. Исходные клинические характеристики больных АГ низкого/умеренного риска, перенесших и не перенесших ССО, по данным 10-летнего наблюдения

	ССО– 97 чел.	ССО+ 45 чел.	P
Возраст, лет	81,5±19,9	81,4±17,6	0,98
% мужчин	28,9	24,7	нд
% курящих	13,3	19,6	0,6
% с отягощенным семейным анамнезом	26,7%	29,9%	нд
ИМТ, кг/м ²	28,9±6,1	29,1±4,9	0,84
ОТ, см	89,8±18,3	92,4±15,6	0,40
ХСН со снижением ФВ, n (%)	23 (28,4)	38 (46,9)	0,0228
САД, мм рт. ст.	130,0 (127,3; 135,6)	130,0 (127,4; 134,2)	нд
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (80,3; 85,3)	80,0 (80,9; 85,0)	нд
ЧСС, уд./мин.	70,0 (68,9; 92,9)	70,0 (69,4; 73,5)	нд
ОХС, ммоль/л	6,2 (5,7; 6,4)	6,1 (5,8; 6,4)	нд
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,7 (3,4; 4,0)	3,8 (3,6; 4,1)	нд
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,3 (1,2; 1,5)	1,4 (1,4; 1,5)	нд
ТГ, моль/л	1,6 (1,6; 2,3)	1,4 (1,4; 1,7)	нд
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (5,1; 5,6)	5,2 (5,2; 5,8)	нд

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — обхват талии, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды.

Рисунок 1. Исходный психологический статус больных АГ низкого/умеренного риска, перенесших и не перенесших ССО по данным 10 – летнего наблюдения. (ССО+ - 1, ССО- - 0, HADS-A – уровень тревоги, HADS-D – уровень депрессии, ВАШ – качество жизни)

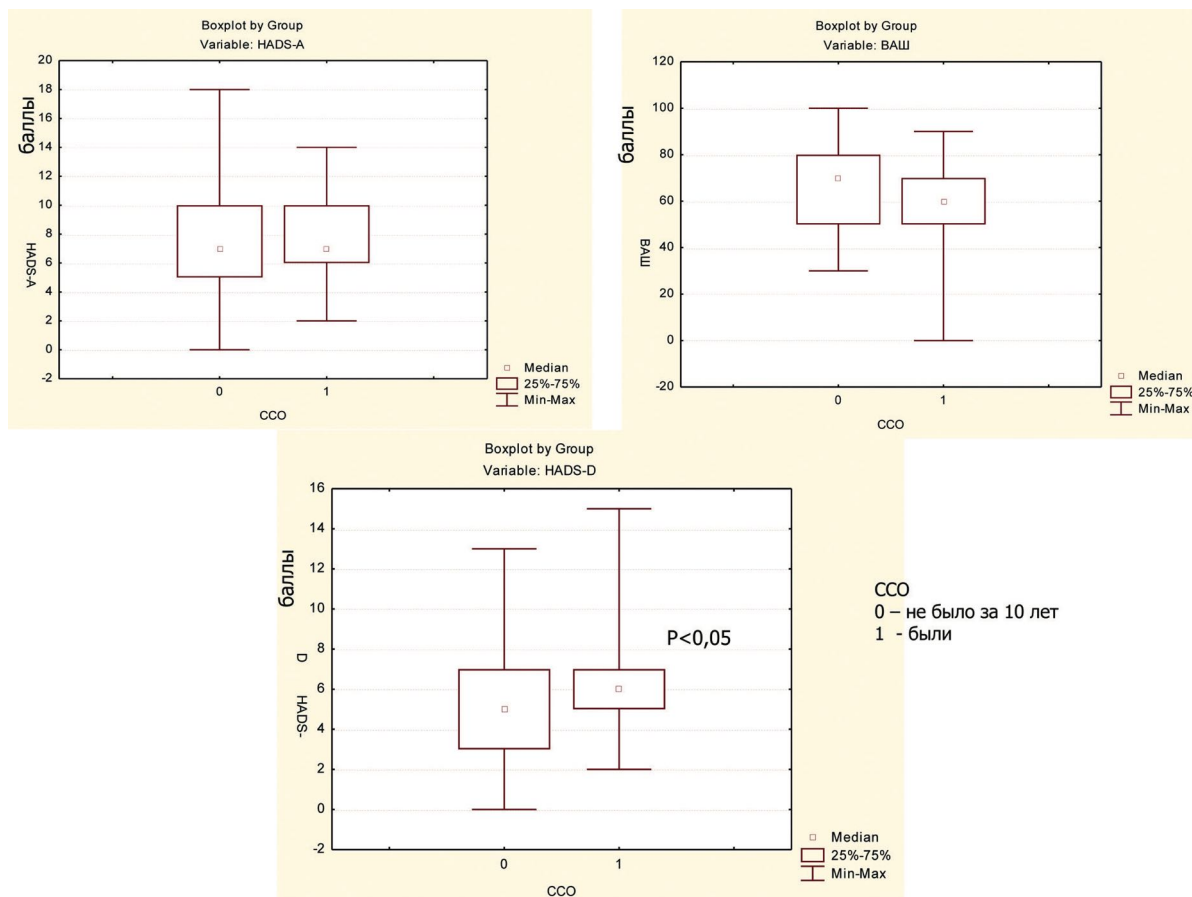


Таблица 2. Параметры, детерминирующие возникновение ССО. Результаты многофакторного регрессионного анализа

	n	p	β	CI- 95.00%	CI+ 95.00%
Возраст на момент включения	142	0,448	0,074	-0,119	0,267
Пол	142	0,480	-0,061	-0,256	0,121
САД	142	0,963	0,006	-0,284	0,297
ДАД	142	0,905	-0,012	-0,318	0,282
ОХС	142	0,752	-0,024	-0,208	0,150
HADS-A	142	0,239	-0,118	-0,316	0,079
HADS-D	142	0,034	0,218	0,016	0,420

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОХС — общий холестерин, HADS-A — уровень тревоги, HADS-D — уровень депрессии.

ренесших ССО (ССО–), отличались только по уровню D (рис. 1): 6,0 (5,6; 7,3) балла у ССО+ vs 5,0 (4,7; 5,8) у ССО– ($p=0,04$). Больные были сопоставимы по полу и по возрасту. Уровни показателей липидного профиля, глюкозы, АД, ЧСС, статус курения, а также уровень тревоги и качества жизни по ВАШ достоверно не различались (табл. 1, рис. 1). В группе пациентов с клинически значимой D на момент включения в исследование доля больных ССО+ была 41,7%, в группе без признаков D — 30,7%. В группе с клинически значимой А больных ССО+ было 34%, в группе без нее — 23%. Разница в обоих случаях недостоверна. Выявлена слабая, но достоверная корреляция между числом ССО и уровнем D ($r=0,178$, $p=0,03$). По данным многофакторного регрессионного анализа, уровень D показал себя независимым предиктором возникновения ССО в модели, включающей возраст, пол, уровни АД, ХС и тревоги ($\beta=0,218$, $p=0,03$) (табл. 2).

Обсуждение

В нашем исследовании участвовали больные низкого/умеренного риска ССО, поэтому количество конечных точек было ожидаемо невелико. Тем не менее, те или иные осложнения за 10 лет получили около 1/3 больных.

Причем фатальные осложнения были у 1,4% (что соответствовало ожидаемым величинам), а ИБС была впервые диагностирована у 9,6%. Малое количество конечных точек не позволило нам проанализировать предикторы каждой из них, однако мы смогли провести анализ по комбинированной конечной точке (ССО).

Когорта больных, включенных в исследование, была достаточно однородна по полу, уровню АД и показателям липидного профиля. Это объясняет отсутствие влияния «классических» факторов риска на прогноз. В такой ситуации влияние психологических факторов проявляется достаточно отчетливо. Единственным фактором из изученных нами, влияющим на риск ССО, оказался уровень депрессии, определяемый по шкале HADS, представляющей собой экспресс-скрининг для оценки уровня тревоги и депрессии. Шкала разработана Zigmond A.S. и Snaith R.P. в 1983 году [3]. Она была клинически апробирована и рекомендована для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики [3]. Главное ее преимущество — простота как для заполнения больным, так и для последующего анализа.

Значение депрессии как фактора риска развития ИБС и ССО было подтверждено в целом ряде длительных проспективных исследований. Продолжительность некоторых составляла 30 и даже более лет [4–9]. Выявление депрессивной симптоматики при исходном обследовании ассоциировалось с увеличением риска развития ИБС от 1,5 до 4,5 раза независимо от «классических» ФР. Причем чем более была выражена депрессия, тем выше был риск развития ИБС, то есть прослеживалась некая «дозозависимость» эффекта [5–9]. Влияние клинической депрессии как независимого предиктора ИБС и ОИМ сохраняется в течение более 40 лет даже после однократного депрессивного эпизода [6]. Результаты еще одного популяционного исследования с участием 3428 мужчин в возрасте 45–44 лет, проходившего в Германии с 1984 по 1995 год под эгидой ВОЗ [10], были опубликованы относительно недавно. В течение 10 лет наблюдения было зафиксировано 269 ССС и 557 случаев смерти от всех причин. Для больных с депрессией абсолютный риск составил 11,2 для ССС и 23,1 случая для смерти по всем причинам на 1000 человеко-лет. Относительный риск увеличивался на 52% как для смертности по всем причинам, так и ССС ($p < 0,01$). Вклад депрессии был выше, чем дислипидемии и ожирения, хотя и ниже, чем АГ, курения и сахарного диабета.

Интересно, что в нашем исследовании уровень депрессии оказывал влияние на 10-летний прогноз, несмотря на небольшую долю участников с клинически выраженной депрессией (всего 8,5%) и средний уровень показателя, не превышающий верхнюю границу нормальных значений (6,0 (5,6; 7,3) балла), однако «дозозависимый» эффект все же прослеживался.

С влиянием тревожности на прогноз ССЗ все не так однозначно. С одной стороны, целый ряд исследований демонстрирует, что высокий уровень тревоги ассоциируется с увеличением риска новых случаев ИБС и смерти

от всех причин [11–13]. Очень интересно большое когортное исследование, проведенное в Швейцарии и длившееся 37 лет [12]. В нем участвовали около 50 тыс. юношей от 18 до 20 лет, проходивших медицинское обследование, в том числе психологическое, перед военной службой, то есть лица заведомо низкого риска. Диагностика психических нарушений, в том числе тревоги, была проведена психиатрами по единым стандартным критериям. Наличие при включении в исследование тревожной симптоматики повышало риск ИБС более чем в 2 раза, а ОИМ — в 2,5 раза, независимо от всех «классических» ФР. В другом, еще более масштабном американском исследовании участвовало более 96 тыс. пациентов с диагностированными депрессивными и/или тревожными расстройствами и более 250 тыс. лиц без психиатрических проблем. По данным 7-летнего наблюдения, риск развития ОИМ был выше у пациентов не только с депрессией (ОШ 1,39), но и с «неуточненными тревожными расстройствами» (ОШ 1,34), паническими атаками (ОШ 1,43) и посттравматическими стрессовыми расстройствами без клинической симптоматики депрессии (ОШ 1,25) [13]. С другой стороны, в ряде других, не менее масштабных исследований тревожность не показала себя как независимый предиктор ССО, роль ее нивелировалась при введении в модель таких «классических» ФР, как дислипидемия, АГ, пол, курение, ИМТ и другие [14, 15]. Аналогичные результаты были получены нами в настоящем исследовании. Нам не удалось выявить ожидаемое влияние уровня тревожности на прогноз пациентов.

Мало того, существуют отдельные исследования, продемонстрировавшие положительное влияние повышенной тревожности пациентов на прогноз. Так, анализ данных крупного проспективного когортного исследования (4864 человека, 5 лет наблюдения) продемонстрировал снижение общей смертности у тревожных пациентов на 23% в общей группе и на 26% в подгруппе больных с ИБС [16]. Эти парадоксальные результаты, возможно, связаны с большей приверженностью терапии больных с тревожными расстройствами. По нашим собственным данным [17], пациенты с высоким уровнем тревоги характеризуются большей приверженностью терапии. Именно тревога, по всей видимости, заставляет их регулярно обследоваться, тем самым осуществляя раннюю диагностику заболеваний, стараться вести здоровый образ жизни и принимать препараты. В группе с высокой приверженностью к терапии достоверно чаще встречались пациенты с паническими атаками, ситуационными тревожно-депрессивными реакциями [17]. Пациенты с низкой приверженностью к лечению отличались большим уровнем депрессии и меньшим уровнем тревожности по шкале HADS [17]. Возможно, это один из механизмов, ведущих к негативному влиянию уровня депрессии на прогноз.

Заключение

Уровень D по шкале показал себя как независимый фактор риска развития ССО у больных АГ низ-

кого/умеренного риска по шкале SCORE даже при отсутствии клинически значимой депрессии. Таким образом, этот показатель необходимо использовать для более точной стратификации риска таких больных. Однако проблема требует дальнейшего изучения в рамках больших проспективных исследований. В частности, необходимо определение «порогового»

значения этого показателя, когда его влияние на прогноз становится значимым.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.12.2019

Принята в печать 29.12.2019

+ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., Сергиенко И.В., Драпкина О.М., Семенова А.Е., Уразалина С.Ж. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11 (3): 82–86. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-3-82-86> [Boysov S.A., Kukharchuk V.V., Karpov Y.A., Sergienko I.V., Drapkina O.M., Semenova A.E., Urazalina S.Z. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012; 11 (3): 82–86. (In Russ.)]
2. Yusuf S., Hawken S., Ounpu S. et al. on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *www.thelancet.com*. Published online September 2004; 3.
3. Zigmund A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983 Jun.; 67 (6): 361–70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716
4. Погосова Г.В. Депрессия — фактор риска развития ИБС. *Кардиология*. 2012, 4—11 [Pogosova G.V. Depression — a Risk Factor for Coronary Heart Disease and a Predictor of Coronary Death: 10 Years of Scientific Research. *Kardiologiya*, 2012, 4—11. (In Russ.)]
5. Ariyo A.A., Haan M., Tangen C.M. et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation*. 2000; 102: 1773–1779. doi: 10.1161/01.CIR.102.15.1773
6. Ford D.E., Mead L.A., Chang P.P. et al. Depression predicts cardiovascular disease in men: the Precursors Study. *Archives of Internal Medicine*, 1998; 158 (13), pp. 1422–1426. doi: 10.1001/archinte.158.13.1422
7. Ferketich A.K., Schwartzbaum J.A., Frid D.J., Moeschberger M.L. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1261–1268. doi: 10.2165/00023210-200216020-00004
8. Brown J.M., Stewart J.C., Stump T.E. et al. Risk of Coronary Heart Disease Events Over 15 Years among Older Adults with Depressive Symptoms. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2011; 19: 721–729. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181fae19.
9. Ahto M., Isoaho R., Puolijoki H. et al. Stronger symptoms of depression predict high coronary heart disease mortality in older men and women. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2007; 22: 757–763. doi: 10.1002/gps.1735
10. Ladwig K.-H., Baumert J., Marten-Mittag B., Lukaschek K., Johar H., Fang X., Ronel J., Meisinger Ch., Peters A., for the KORA Investigators. Room for depressed and exhausted mood as a risk predictor for all-cause and cardiovascular mortality beyond the contribution of the classical somatic risk factors in men. *Atherosclerosis*. 2017, 257: 224–231. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.003>
11. Roest A.M., Martens E.J., de Jong P. et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease. A meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 38–46.
12. Janszky I., Ahnve S., Lundberg I. et al. Early-onset depression, anxiety and risk of subsequent coronary heart disease. 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 31–37. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.034
13. Scherrer J.F., Chrusciel T., Angelique Zeringue A. et al. Anxiety Disorders Increase Risk for Incident Myocardial Infarction in Depressed and Nondepressed Veterans Administration Patients. *Am. Heart J.* 2010; 159: 772–779. doi: 10.1016/j.ahj.2010.02.033
14. Albert C.M., Chae C.U., Rexrode K.M. et al. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation*. 2005; 111: 480. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000153813.64165.5D>
15. Kawachi I., Colditz G.A., Ascherio A. et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. *Circulation*. 1994; 89: 1992–1997. doi: 10.1161/01.cir.89.5.1992
16. Meyer T., Buss U., Herrmann-Lingen C. Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom. Med.* 2010; 72: 9–15. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181c64fc0
17. Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Деев А.Д. Применение фелодипина в амбулаторной практике: оценка клинической эффективности и приверженности к лечению у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2009; 1 (49): 30–33. [Ageev F.T., Fofanova T.V., Deev A.D. The Use of Felodipine in Ambulatory Practice: Assessment of Clinical Efficacy and Compliance in Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2009; 1 (49): 30–33. (In Russ.)]

<https://10.36396/MS.2020.65.42.009>

Протокол ведения пациентов, нуждающихся в длительном приеме анти тромботической терапии, при инвазивных вмешательствах

Утверждено Ученым советом ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России

Е.П. ПАНЧЕНКО, А.Л. КОМАРОВ, Е.С. КРОПАЧЕВА, А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ

Protocol of patient treatment undergoing invasive procedures and requiring long-term antitrombotic treatment

E.P. PANCHENKO, A.L. KOMAROV, E.S. KROPACHEVA, A.B. DOBROVOLSKY

Сведения об авторах:

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

Комаров Андрей Леонидович — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Кропачева Екатерина Станиславовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: katekrab@list.ru; тел.: +7 (916) 676-06-95 (автор, ответственный за переписку)

Добровольский Анатолий Борисович — д. б. н., главный научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

1. Введение

Последние годы ознаменовались значительными успехами в понимании необходимости включения в патогенетическую терапию сердечно-сосудистых заболеваний анти тромботических препаратов, тормозящих процесс свертывания крови. Создание новых антиагрегантов и антикоагулянтов с дальнейшим проведением исследований, продемонстрировавших их эффективность, не осталось незамеченным и способствовало расширению показаний к применению анти тромботической терапии у кардиологических больных. Расширение показаний к применению анти тромботической терапии обозначило проблему кровотечений, особенно в связи с инвазивными вмешательствами у пациентов, нуждающихся в приеме многокомпонентной анти тромботической терапии.

Основная цель настоящих рекомендаций — в адаптированной для практического врача форме изложить непростую тактику ведения пациентов, длительно принимающих анти тромботические препараты, в случае необходимости инвазивных вмешательств. Исходя из повседневной потребности врачей ФГБУ «НМИЦ кардио

логии» МЗ РФ, мы представили классификацию инвазивных вмешательств по риску кровотечения и представили наиболее сложные для врача алгоритмы анти тромботической терапии при инвазивных вмешательствах, включая имплантацию электрокардиостимулятора, абляцию аритмогенных зон левого предсердия, коронарографию (КАГ), плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) у пациента, нуждающегося в длительном приеме антикоагулянтов. Для удобства врачей в рекомендациях представлен алгоритм выбора, насыщения и длительности лечения анти тромботическими препаратами у больных, нуждающихся в плановом ЧКВ. Представлены также и современные возможности лабораторного контроля терапии прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). В приложении есть схемы выбора дозы ПОАК у больных фибрилляцией предсердий (ФП), блокаторов P2Y12 рецепторов в составе двойной анти тромботической терапии у больных ИБС, а также алгоритм подбора дозы варфарина. Авторы надеются, что предлагаемый протокол ведения пациентов, нуждающихся в длительном приеме анти тромботической терапии, при инвазивных вмешательствах окажется полезным для практикующих врачей.

2. Алгоритм проведения инвазивного вмешательства у пациента, принимающего прямые пероральные антикоагулянты

Не рекомендуется применять «терапию моста». «Терапия моста» — это переход с перорального антикоагулянта на терапию низкомолекулярным (НМГ)/нефракционированным гепарином (НФГ) в лечебной дозе.

Перед предполагаемым оперативным вмешательством необходима временная отмена ПОАК (исключением являются вмешательства с минимальным риском кровотечения).

Время отмены определяется риском кровотечения, связанного с вмешательством (рис. 1), и клиренсом креатинина (КлКр) по формуле Кокрофта-Голта. При этом для каждого ПОАК необходимо использовать свой алгоритм (рис. 2–5).

Рисунок 1. Характеристика плановых инвазивных вмешательств в зависимости от риска кровотечения

Вмешательства с минимальным риском кровотечения
<ul style="list-style-type: none">• Стоматологические вмешательства (одновременное удаление 1–3 зубов, хирургическое лечение пародонтоза, вскрытие абсцессов десны, установка зубных имплантатов при возможности адекватного местного гемостаза)• Вмешательства по поводу катаракты и глаукомы• Эндоскопия без проведения биопсии• Вмешательства на кожных покровах (вскрытие кожных абсцессов, удаление мелких кожных образований)
Вмешательства с низким риском кровотечения
<ul style="list-style-type: none">• Эндоскопия с биопсией• Биопсия простаты или мочевого пузыря• ЭФИ или катетерная абляция (кроме сложных процедур, см. ниже)• Ангиография (не коронарная)• Имплантация электрокардиостимулятора или кардиовертер-дефибриллятора (кроме сложных анатомических особенностей и др. факторов риска кровотечения, например хроническая сердечная недостаточность)• Коронароангиография лучевым доступом
Вмешательства с высоким риском кровотечения
<ul style="list-style-type: none">• КАГ бедренным доступом• Сложная эндоскопия (полипэктомия, сфинктеротомия и т.п.)• Эпидуральная анестезия, люмбальные пункции• Торакальная хирургия• Абдоминальная хирургия• Большие ортопедические операции• Биопсия печени• Трансуретральная резекция простаты• Биопсия почки• Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия
Вмешательства с высокими рисками кровотечения и тромбозов
<ul style="list-style-type: none">• Сложная процедура абляции в левых отделах сердца (изоляция устья легочных вен, некоторые виды абляции по поводу желудочковой тахикардии)

Рисунок 2. Алгоритм терапии дабигатраном при инвазивном вмешательстве

Риск кровоте- чения во время вмешательства и величина КЛкр	Дни до вмешательства								День вме- шательства		Дни после вмешательства						
	4-й		3-й		2-й		1-й				1-й		2-й		3-й		
	У	В	У	В	У	В	У	В	У	В	У	В	У	В	У	В	
Минимальный риск кровотечения	+	+	+	+	+	+	+	+	★ОТМ	+	+	+	+	+	+	+	
											Возобновить через ≥6 часов после вмешательства						
Низкий риск кровотечения	КЛкр ≥80 мг/мин	+	+	+	+	+	+	+	ОТМ	★ОТМ	ОТМ	+	+	+	+	+	
											Возобновить через ≥24 часа после вмешательства						
	КЛкр 50–79 мг/мин	+	+	+	+	+	+	+	ОТМ	ОТМ	★ОТМ	ОТМ	+	+	+	+	
											Возобновить через ≥24 часа после вмешательства						
КЛкр 30–49 мг/мин	+	+	+	+	+	+	+	ОТМ	ОТМ	★ОТМ	ОТМ	+	+	+	+	+	
										Возобновить через ≥24 часа после вмешательства							
КЛкр 15–29 мг/мин	Не разрешен к применению																
Высокий риск кровотечения	КЛкр ≥80 мг/мин	+	+	+	+	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	★ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	+	+	+	+
											Возобновить через 48–72 часа после вмешательства*						
	КЛкр 50–79 мг/мин	+	+	+	+	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	★ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	+	+	+	+
											Возобновить через 48–72 часа после вмешательства*						
КЛкр 30–49 мг/мин	+	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	★ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	+	+	+	+	
										Возобновить через 48–72 часа после вмешательства*							
КЛкр 15–29 мг/мин	Не разрешен к применению																

В таблице указано минимально необходимое время отмены дабигатрана до и после инвазивного вмешательства, которое может быть увеличено на 12 часов (дополнительный пропуск одной дозы препарата).

★ — инвазивное вмешательство.

* — при возобновлении антикоагулянтной терапии после инвазивного вмешательства учитывать локальный хирургический протокол.

Рисунок 3. Алгоритм терапии апиксабаном при инвазивном вмешательстве

Риск кровоте- чения во время вмешательства и величина КЛкр	Дни до вмешательства								День вме- шательства		Дни после вмешательства						
	4-й		3-й		2-й		1-й				1-й		2-й		3-й		
	У	В	У	В	У	В	У	В	У	В	У	В	У	В	У	В	
Минимальный риск кровотечения	+	+	+	+	+	+	+	+	★ОТМ	+	+	+	+	+	+	+	
											При адекватном гемостазе возобновить через ≥6 часов после вмешательства						
Низкий риск кровотечения	КЛкр ≥80 мг/мин	+	+	+	+	+	+	+	ОТМ	★ОТМ	ОТМ	+	+	+	+	+	
											При адекватном гемостазе возобновить через ≥24 часа после вмешательства						
	КЛкр 50–79 мг/мин	+	+	+	+	+	+	+	ОТМ	★ОТМ	ОТМ	+	+	+	+	+	
											При адекватном гемостазе возобновить через ≥24 часа после вмешательства						
КЛкр 30–49 мг/мин	+	+	+	+	+	+	+	+	ОТМ	★ОТМ	ОТМ	+	+	+	+	+	
										При адекватном гемостазе возобновить через ≥24 часа после вмешательства							
КЛкр 15–29 мг/мин	+	+	+	+	+	+	+	ОТМ	ОТМ	★ОТМ	ОТМ	+	+	+	+	+	
										При адекватном гемостазе возобновить через ≥24 часа после вмешательства							
Высокий риск кровотечения	КЛкр ≥80 мг/мин	+	+	+	+	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	★ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	+	+	+	+
											При адекватном гемостазе возобно- вить ≥48 часов после вмешательства*						
	КЛкр 50–79 мг/мин	+	+	+	+	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	★ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	+	+	+	+
											При адекватном гемостазе возобно- вить ≥48 часов после вмешательства*						
КЛкр 30–49 мг/мин	+	+	+	+	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	★ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	+	+	+	+	
										При адекватном гемостазе возобно- вить ≥48 часов после вмешательства*							
КЛкр 15–29 мг/мин	+	+	+	+	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	★ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	+	+	+	+	
										При адекватном гемостазе возобно- вить ≥48 часов после вмешательства*							

В таблице указано минимально необходимое время отмены апиксабана до и после инвазивного вмешательства, которое может быть увеличено на 12 часов (дополнительный пропуск одной дозы препарата).

★ — инвазивное вмешательство.

* — при возобновлении антикоагулянтной терапии после инвазивного вмешательства учитывать локальный хирургический протокол.

Рисунок 4. Алгоритм терапии ривароксабаном при инвазивном вмешательстве (утренний прием)

Риск кровотечения во время вмешательства и величина КлКр		Дни до вмешательства				День вмешательства	Дни после вмешательства		
		4-й	3-й	2-й	1-й		1-й	2-й	3-й
		У	У	У	У	У	У	У	У
Минимальный риск кровотечения		+	+	+	+	*ОТМ	+	+	+
						При адекватном гемостазе возобновить через ≥6 часов после вмешательства			
Низкий риск кровотечения	КлКр ≥80 мл/мин	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	+	+	+
					Не отменять, если CHA ₂ DS ₂ Vasc ≥5		При адекватном гемостазе возобновить через ≥24 часа после вмешательства		
	КлКр 50–79 мл/мин	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	+	+	+
					Не отменять, если CHA ₂ DS ₂ Vasc ≥5		При адекватном гемостазе возобновить через ≥24 часа после вмешательства		
КлКр 30–49 мл/мин	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	+	+	+	
				Не отменять, если CHA ₂ DS ₂ Vasc ≥5		При адекватном гемостазе возобновить через ≥24 часа после вмешательства			
КлКр 15–29 мл/мин	+	+	ОТМ	ОТМ	*ОТМ	+	+	+	
						При адекватном гемостазе возобновить через ≥24 часа после вмешательства			
Высокий риск кровотечения	КлКр ≥80 мл/мин	+	+	ОТМ	ОТМ	*ОТМ	ОТМ	+	+
						При адекватном гемостазе возобновить через ≥48 часов после вмешательства*			
	КлКр 50–79 мл/мин	+	+	ОТМ	ОТМ	*ОТМ	ОТМ	+	+
						При адекватном гемостазе возобновить через ≥48 часов после вмешательства*			
КлКр 30–49 мл/мин	+	+	ОТМ	ОТМ	*ОТМ	ОТМ	+	+	
					При адекватном гемостазе возобновить через ≥48 часов после вмешательства*				
КлКр 15–29 мл/мин	+	+	ОТМ	ОТМ	*ОТМ	ОТМ	+	+	
						При адекватном гемостазе возобновить через ≥48 часов после вмешательства*			

В таблице указано минимально необходимое время отмены ривароксбана до и после инвазивного вмешательства, которое может быть увеличено на 24 часа (дополнительный пропуск одной дозы препарата).

★ — инвазивное вмешательство.

* — при возобновлении антикоагулянтной терапии после инвазивного вмешательства учитывать локальный хирургический протокол.

Рисунок 5. Алгоритм терапии ривароксабаном при инвазивном вмешательстве (вечерний прием)

Риск кровотечения во время вмешательства и величина КлКр		Дни до вмешательства				День вмешательства	Дни после вмешательства		
		4-й	3-й	2-й	1-й		1-й	2-й	3-й
		У	У	У	У	У	У	У	У
Минимальный риск кровотечения		+	+	+	+	*ОТМ	+	+	+
						При адекватном гемостазе возобновить через ≥6 часов после вмешательства			
Низкий риск кровотечения	КлКр ≥80 мл/мин	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	+	+	+
						При адекватном гемостазе возобновить через ≥12–24 часа после вмешательства			
	КлКр 50–79 мл/мин	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	+	+	+
						При адекватном гемостазе возобновить через ≥12–24 часа после вмешательства			
КлКр 30–49 мл/мин	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	+	+	+	
					При адекватном гемостазе возобновить через ≥12–24 часа после вмешательства				
КлКр 15–29 мл/мин	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	+	+	+	
						При адекватном гемостазе возобновить через ≥12–24 часа после вмешательства			
Высокий риск кровотечения	КлКр ≥80 мл/мин	+	+	ОТМ	ОТМ	*ОТМ	ОТМ	+	+
						При адекватном гемостазе возобновить через ≥48 часов после вмешательства*			
	КлКр 50–79 мл/мин	+	+	ОТМ	ОТМ	*ОТМ	ОТМ	+	+
						При адекватном гемостазе возобновить через ≥48 часов после вмешательства*			
КлКр 30–49 мл/мин	+	+	ОТМ	ОТМ	*ОТМ	ОТМ	+	+	
					При адекватном гемостазе возобновить через ≥48 часов после вмешательства*				
КлКр 15–29 мл/мин	+	+	ОТМ	ОТМ	*ОТМ	ОТМ	+	+	
						При адекватном гемостазе возобновить через ≥48 часов после вмешательства*			

В таблице указано минимально необходимое время отмены ривароксбана до и после инвазивного вмешательства, которое может быть увеличено на 24 часа (дополнительный пропуск одной дозы препарата). ★ — инвазивное вмешательство.

* — при возобновлении антикоагулянтной терапии после инвазивного вмешательства учитывать локальный хирургический протокол.

3. Установка электрокардиостимулятора у больного, принимающего антикоагулянты

В большинстве случаев установка электрокардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора относится к операциям с низким риском кровотечения,

что определяет сроки отмены ПОАК (рис. 6–9). У больных, получающих антагонисты витамина К, вмешательство проводится при значении МНО 1,8–2,2 (для больных с искусственным механическим клапаном сердца 2,0–2,5) (рис. 10).

Рисунок 6. Антикоагулянтная терапия у больного ФП, получающего дабигатран, при плановой установке электрокардиостимулятора

Величина КЛкр		Дни до вмешательства								День вмешательства		Дни после вмешательства					
		4-й		3-й		2-й		1-й				1-й		2-й		3-й	
		у	в	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в
Низкий риск кровотечения	КЛкр ≥80 мл/мин	+	+	+	+	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	ОТМ	Возобновить через* ≥24 часа после вмешательства					
	КЛкр 50–79 мл/мин	+	+	+	+	+	+	ОТМ	ОТМ	*ОТМ	ОТМ	Возобновить через* ≥24 часа после вмешательства					
	КЛкр 30–49 мл/мин	+	+	+	+	+	ОТМ	ОТМ	ОТМ	*ОТМ	ОТМ	Возобновить через* ≥24 часа после вмешательства					
	КЛкр 15–29 мл/мин	Не разрешен к применению															

В таблице указано минимально необходимое время отмены дабигатрана до и после инвазивного вмешательства, которое может быть увеличено на 12 часов (дополнительный пропуск одной дозы препарата).

* — инвазивное вмешательство.

* — при возобновлении антикоагулянтной терапии после инвазивного вмешательства учитывать локальный хирургический протокол.

Рисунок 7. Антикоагулянтная терапия у больного ФП, получающего апиксабан, при плановой установке электрокардиостимулятора

Величина КЛкр		Дни до вмешательства								День вмешательства		Дни после вмешательства					
		4-й		3-й		2-й		1-й				1-й		2-й		3-й	
		у	в	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в
Низкий риск кровотечения	КЛкр ≥80 мл/мин	+	+	+	+	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	ОТМ	При адекватном гемостазе возобновить через* ≥24 часа после вмешательства					
	КЛкр 50–79 мл/мин	+	+	+	+	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	ОТМ	При адекватном гемостазе возобновить через* ≥24 часа после вмешательства					
	КЛкр 30–49 мл/мин	+	+	+	+	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	ОТМ	При адекватном гемостазе возобновить через* ≥24 часа после вмешательства					
	КЛкр 15–29 мл/мин	+	+	+	+	+	+	ОТМ	ОТМ	*ОТМ	ОТМ	При адекватном гемостазе возобновить через* ≥24 часа после вмешательства					

В таблице указано минимально необходимое время отмены апиксабана до и после инвазивного вмешательства, которое может быть увеличено на 12 часов (дополнительный пропуск одной дозы препарата).

* — инвазивное вмешательство.

* — при возобновлении антикоагулянтной терапии после инвазивного вмешательства учитывать локальный хирургический протокол.

Рисунок 8. Антикоагулянтная терапия у больного ФП, получающего ривароксабан (утренний прием), при плановой установке электрокардиостимулятора

Величина КЛКр	Дни до вмешательства				День вмешательства	Дни после вмешательства		
	4-й	3-й	2-й	1-й		1-й	2-й	3-й
	У	У	У	У		У	У	У
КЛКр ≥80 мл/мин	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	+	+	+
				Не отменять, если CHA ₂ DS ₂ Vasc ≥5				
КЛКр 50–79 мл/мин	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	+	+	+
				Не отменять, если CHA ₂ DS ₂ Vasc ≥5				
КЛКр 30–49 мл/мин	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	+	+	+
				Не отменять, если CHA ₂ DS ₂ Vasc ≥5				
КЛКр 15–29 мл/мин	+	+	ОТМ	ОТМ	*ОТМ	+	+	+
			ОТМ	При адекватном гемостазе возобновить через* ≥24 часа после вмешательства				

В таблице указано минимально необходимое время отмены ривароксабана до и после инвазивного вмешательства, которое может быть увеличено на 12 часов (дополнительный пропуск одной дозы препарата).

* — инвазивное вмешательство.

* — при возобновлении антикоагулянтной терапии после инвазивного вмешательства учитывать локальный хирургический протокол.

Рисунок 9. Антикоагулянтная терапия у больного ФП, получающего ривароксабан (вечерний прием), при плановой установке электрокардиостимулятора

Величина КЛКр	Дни до вмешательства				День вмешательства	Дни после вмешательства		
	4-й	3-й	2-й	1-й		1-й	2-й	3-й
	В	В	В	В		В	В	В
КЛКр ≥80 мл/мин	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	+	+	+
				При адекватном гемостазе возобновить через* ≥12–24 часа после вмешательства				
КЛКр 50–79 мл/мин	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	+	+	+
				При адекватном гемостазе возобновить через* ≥12–24 часа после вмешательства				
КЛКр 30–49 мл/мин	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	+	+	+
				При адекватном гемостазе возобновить через* ≥12–24 часа после вмешательства				
КЛКр 15–29 мл/мин	+	+	+	ОТМ	*ОТМ	+	+	+
				При адекватном гемостазе возобновить через* ≥12–24 часа после вмешательства				

В таблице указано минимально необходимое время отмены ривароксабана до и после инвазивного вмешательства, которое может быть увеличено на 12 часов (дополнительный пропуск одной дозы препарата).

* — инвазивное вмешательство.

* — при возобновлении антикоагулянтной терапии после инвазивного вмешательства учитывать локальный хирургический протокол.

Рисунок 10. Антикоагулянтная терапия у больного ФП, получающего варфарин, при плановой установке электрокардиостимулятора

1. Не использовать «терапию моста»*.
2. Проводить вмешательство при значении МНО 1,8–2,2 (для больных с искусственным механическим клапаном сердца — 2,0–2,5). Для снижения терапевтических значений МНО необходимо пропустить прием варфарина в течение 1–2 дней, ориентируясь на предыдущее значение МНО.
3. Контроль МНО утром в день процедуры.
4. Прием варфарина следует возобновить в обычной дозе (без применения «насыщающей» дозы) на следующий день после вмешательства при условии адекватного местного гемостаза.

* — «терапия моста» — это переход с перорального антикоагулянта на терапию НМГ/НФГ в лечебной дозе.

4. Абляция аритмогенных зон левого предсердия по поводу фибрилляции предсердий

Абляция аритмогенных зон левого предсердия по поводу ФП сопряжена с повышенным риском как тром-

боэмболий, так и кровотечений. Общим принципом является отсутствие терапии «моста» и выполнение вмешательства без отмены ПОАК (рис. 11) или антагонистов витамина К (рис. 12).

Рисунок 11. Абляция аритмогенных зон левого предсердия по поводу фибрилляции предсердий у пациента, принимающего ПОАК

Абляция аритмогенных зон левого предсердия по поводу ФП сопряжена с повышенным риском как тромбозомболий, так и кровотечений
<ol style="list-style-type: none"> 1. Не использовать «терапию моста»*. 2. Последний раз пациент должен принять любой из ПОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) за 12–24 часа до процедуры абляции#. 3. Плановый прием ПОАК должен быть возобновлен через 4–6 часов после завершения процедуры абляции при условии удаления интродьюсера, адекватного местного гемостаза и выполнения контрольной ЭХО-КГ.
<p>* — переход на терапию НМГ/НФГ в лечебной дозе. # — за 12 часов для дабигатрана и апиксабана, за 24 часа для ривароксабана.</p>

Рисунок 12. Абляция аритмогенных зон левого предсердия по поводу фибрилляции предсердий у пациента, принимающего варфарин

Абляция аритмогенных зон левого предсердия по поводу ФП сопряжена с повышенным риском как тромбозомболий, так и кровотечений
<ol style="list-style-type: none"> 1. Не использовать «терапию моста»*. 2. Проводить абляцию наиболее безопасно при значении МНО 1,8–2,2. Для снижения терапевтических значений МНО необходимо пропустить прием варфарина в течение 1–2 дней, ориентируясь на предыдущее значение МНО. 3. Контроль МНО утром в день процедуры. 4. Прием варфарина следует возобновить в обычной дозе (без применения «насыщающей» дозы) через 4–6 часов после вмешательства при условии удаления интродьюсера, адекватного местного гемостаза и выполнения контрольной ЭХО-КГ.
<p>* — переход на терапию НМГ/НФГ в лечебной дозе.</p>

5. Плановое ЧКВ у больного фибрилляцией предсердий или нуждающегося в длительном приеме антикоагулянтов по другой причине

Схемы периоперационного назначения анти-тромботической терапии у больных, получающих

ПОАК или антагонисты витамина К, представлены в рис. 13 и 14. Длительность многокомпонентной анти-тромботической терапии после ЧКВ определяется балансом риска кровотечений и ишемических событий и отражена в рис. 15 и 16.

Рисунок 13. Плановое чрескожное коронарное вмешательство у больного ФП, принимающего ПОАК

<ol style="list-style-type: none"> 1. Последний прием ПОАК должен быть за 12–24* часа до коронарографии лучевым доступом. 2. Если больной не принимает аспирин, его следует назначить накануне вечером в нагрузочной дозе 150–300 мг с последующим приемом в дозе 75–100 мг в день. 3. Во время коронароангиографии использовать НФГ в дозе 70–100 ед/кг при соблюдении сроков отмены, указанных в пункте 1. В случае отсутствия или укорочения рекомендованного приема ПОАК доза гепарина не должна превышать 60 ед/кг.
По результатам коронарографии у больного выявлены показания к проведению ЧКВ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Дать больному «нагрузочную» дозу клопидогрела 600** мг сразу после коронароангиографии «на столе», на следующий день и в последующие дни 75 мг в день. 2. Отдавать предпочтение стентам с лекарственным покрытием. 3. После ЧКВ возобновить прием ПОАК в обычном режиме.
<p>* — последний прием дабигатрана и апиксабана — за 12 часов, ривароксабана — за 24 часа до коронароангиографии. ** — при заранее известной коронарной анатомии допускается назначение нагрузочной дозы клопидогрела в 300 мг вечером накануне ЧКВ.</p>

Рисунок 14. Плановое чрескожное коронарное вмешательство у больного ФП, принимающего варфарин

1. Не использовать «терапию моста».
2. Пропустить прием варфарина в течение 1–2 дней для снижения МНО.
3. Контроль достижения необходимого МНО утром в день коронароангиографии.
4. Проводить коронароангиографии лучевым доступом при величине МНО 1,8–2,2 (для больных с искусственным механическим клапаном сердца — при МНО 2,0–2,5).
5. Во время коронароангиографии использовать НФГ в дозе 30–50 ед/кг.

По результатам коронарографии у больного выявлены показания к проведению ЧКВ

1. Дать больному «нагрузочные» дозы аспирина 150 мг и клопидогрела 600* мг сразу после коронароангиографии «на столе», в последующие дни доза клопидогрела 75 мг, аспирина 75–100 мг в день.
2. Отдавать предпочтение стентам с лекарственным покрытием.
3. При отсутствии осложнений ЧКВ возобновить прием варфарина в обычной дозе (без «насыщающей» дозы) в день ЧКВ в случае вечернего приема или на следующий день в случае утреннего приема.

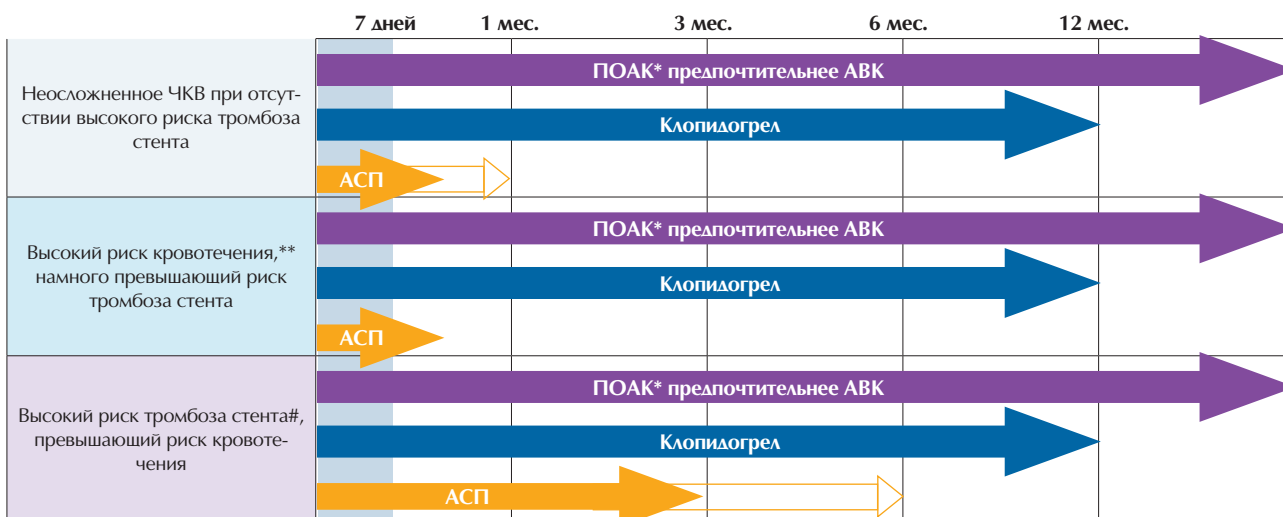
* — при заранее известной коронарной анатомии допускается назначение нагрузочной дозы клопидогрела в 300 мг вечером накануне ЧКВ.

Рисунок 15. Общие принципы многокомпонентной антитромботической терапии определяется балансом риска кровотечений и ишемических событий

1. Тройная антитромботическая терапия состоит из перорального антикоагулянта, ингибитора P2Y12 рецепторов тромбоцитов и аспирина.
2. В качестве антикоагулянта следует использовать ПОАК, а не варфарин (за исключением больных с искусственными клапанами сердца, ФП в сочетании с митральным стенозом среднетяжелой степени).
3. При отсутствии противопоказаний использовать полную дозу ПОАК*.
4. Длительность приема ПОАК «неопределенно долгая» и определяется наличием ФП.
5. Клопидогрел является препаратом выбора среди ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов, и у большинства больных длительность его приема составляет 12 месяцев.
6. Длительность приема аспирина меньше, чем у клопидогрела, и определяется риском кровотечения и ишемических событий.

— у больных с высоким риском кровотечения (определение см. приложения) дозу ривароксабана можно снизить до 15 мг x 1 раз дабигатрана до 110 мг x 2 раза.

Рисунок 16. Длительность многокомпонентной антитромботической терапии у больного ФП, принимающего пероральные антикоагулянты после планового ЧКВ



* — при выборе дозы любого ПОАК следует учитывать противопоказания, связанные с наличием хронической болезни почек, веса ≤60 кг; возраста 75–80 лет; лекарственного взаимодействия.

** — внутримозговое кровоизлияние или ишемический инсульт в анамнезе, другая внутримозговая патология; недавнее ЖКТ кровотечение или анемия из-за потери крови из ЖКТ; др. ЖКТ патология, повышающая риск кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез или коагулопатия; возраст ≥85–90 лет; масса тела ≤50 кг; хроническая болезнь почек, требующая диализа или рСКФ<15мл/мин/1,73м².

— стентирование ствола левой коронарной артерии/проксимального отдела передней нисходящей артерии/единственной оставшейся артерии, субоптимальное позиционирование стента, длина стента >60 мм, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, инфаркт миокарда ≤1 года бифуркационная установка 2 стентов, лечение хронических окклюзий, тромбоз стента в прошлом на адекватной антитромботической терапии.

6. Двойная антитромбоцитарная терапия у больных синусовым ритмом, подвергаемых плановым ЧКВ

ЧКВ следует выполнять на фоне двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), включающей аспирин и блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (для большинства больных стабильной ИБС препаратом выбора является клопидогрел). Предлагаемые схемы насыщения и выбор антитромбоцитарных препаратов представлены на рис. 17–19.

Рутинная продолжительность ДАТТ после процедуры ЧКВ составляет 6 месяцев. В зависимости от соотношения риска ишемических событий и кровотечений допустимо как сокращение, так и продление ДАТТ (рис. 20–22).

Тактика антитромботической терапии у больных, подвергаемых инвазивным вмешательствам в период ДАТТ, представлена на рис. 23.

Рисунок 17. Насыщение антитромбоцитарными препаратами при выполнении плановых ЧКВ

Коронарная анатомия заранее не известна

Аспирин

Аспирин должен быть назначен до коронароангиографии. При отсутствии предшествующего приема препарата использовать нагрузочную дозу 150–300 мг (при насыщении избегать покрытых и кишечнорастворимых форм).

Блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов

1. Решение вопроса о назначении принимается в рентген-операционной (после выполнения коронароангиографии и определения показаний к ЧКВ).
2. У больных, ранее не получавших клопидогрел, следует во всех случаях использовать насыщающую дозу препарата 600 мг.
3. У больных, ранее получавших клопидогрел 75 мг на протяжении ≥ 5 дней, дополнительного насыщения не требуется при условии уверенности в приверженности к терапии и надлежащем качестве препарата.

Рисунок 18. Насыщение антитромбоцитарными препаратами при выполнении плановых ЧКВ

Коронарная анатомия известна заранее и подходит для выполнения ЧКВ

Аспирин

Аспирин должен быть назначен до коронароангиографии. При отсутствии предшествующего приема препарата использовать нагрузочную дозу 150–300 мг (при насыщении избегать покрытых и кишечнорастворимых форм).

Блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов

1. **Рутинное** насыщение клопидогрелом осуществляется в рентген-операционной (после выполнения коронароангиографии). **Допускается** предварительное насыщение клопидогрелом накануне предполагаемого вмешательства.
2. У больных, ранее не получавших клопидогрел, следует **рутинно** использовать насыщающую дозу 600 мг*.
3. У больных, ранее получавших клопидогрел 75 мг на протяжении ≥ 5 дней, дополнительного насыщения не требуется при условии уверенности в приверженности к терапии и надлежащем качестве препарата.

* — при заранее известной коронарной анатомии у больных, принимающих оральные антикоагулянты, допускается назначение нагрузочной дозы клопидогрела в 300 мг вечером накануне ЧКВ.

Рисунок 19. Выбор блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов у больных, подвергаемых плановым ЧКВ

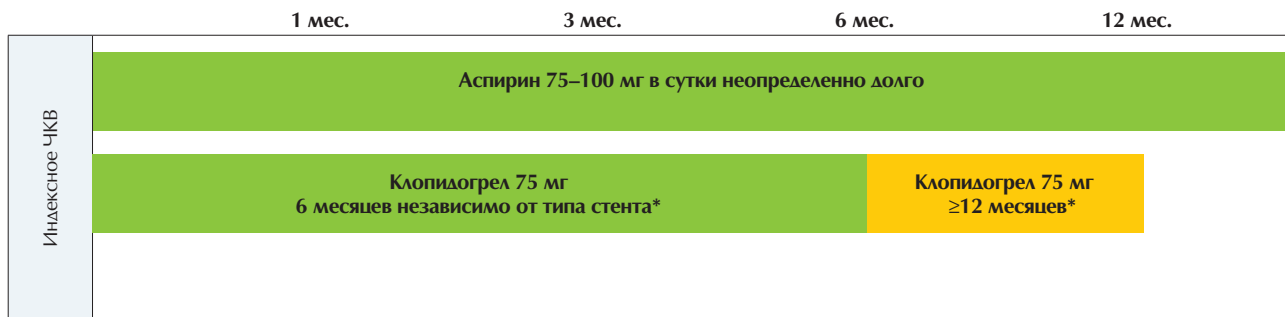
1. Для поддержки плановых ЧКВ следует рутинно использовать клопидогрел.
2. У больных с низким риском кровотечений и ангиографическими факторами, указывающими на высокий риск ишемических событий*, можно рассмотреть использование более активных блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов — празугрела или тикагрелора, учитывая возможные противопоказания к их назначению.
3. У больных с непереносимостью аспирина допускается выполнение ЧКВ на фоне монотерапии блокатором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, отдавая предпочтение при отсутствии противопоказаний тикагрелору или празугрелу.
4. Насыщающие и поддерживающие дозы блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов см. в приложении.

* — например, субоптимальное позиционирование стента или другие особенности ЧКВ, ассоциирующиеся с высоким риском тромбоза стента, многососудистое стентирование, стентирование ствола левой коронарной артерии.

Рисунок 20. Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии у больных с синусовым ритмом, подвергаемых плановым ЧКВ

Рутинно для большинства больных

Время после ЧКВ, мес.

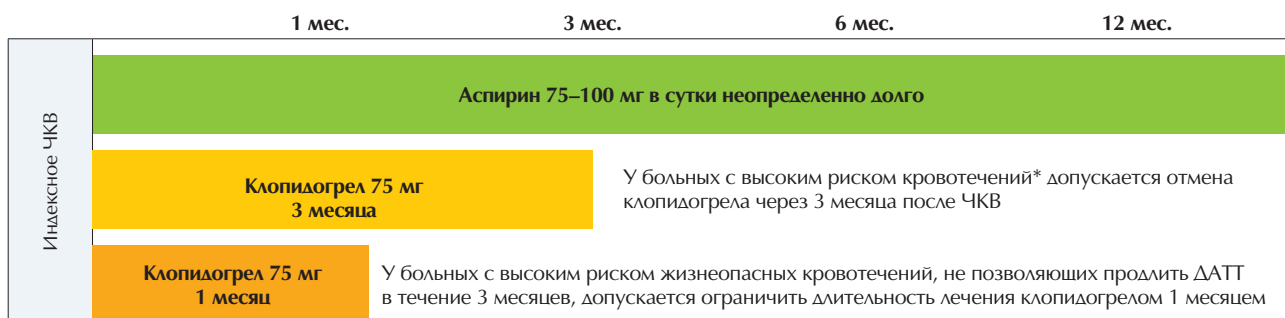


* При установке биорассорвимых стентов/покрытых стентов первого поколения продолжительность ДАТТ ≥12 месяцев.

Рисунок 21. Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии у больных с синусовым ритмом, подвергаемых плановым ЧКВ

Больные с высоким риском кровотечений*

Время после ЧКВ, мес.

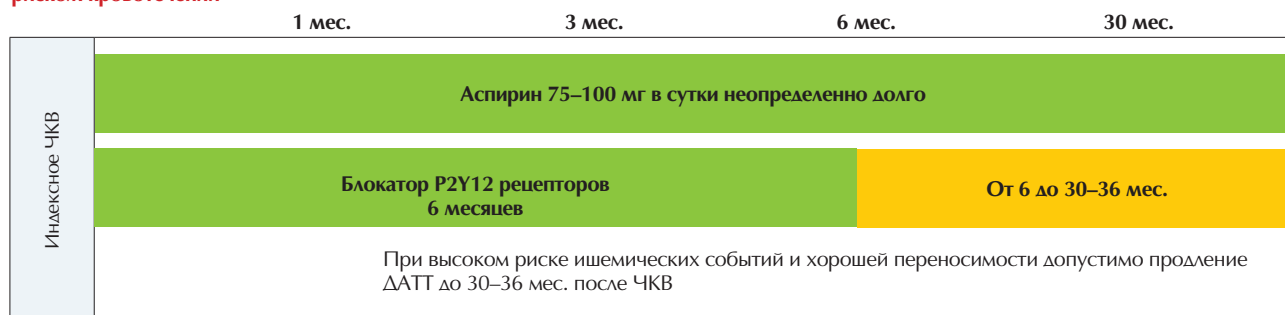


* Например, высокий (≥25) балл по шкале PRECISE-DAPT или спонтанное кровотечение на фоне ДАТТ.

Рисунок 22. Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии у больных с синусовым ритмом, подвергаемых плановым ЧКВ

Больные с высоким риском ишемических событий* и низким риском кровотечений

Время после ЧКВ, мес.



* Критерии высокого риска ишемических событий — многососудистая ИБС в сочетании с ≥1 дополнительным клиническим фактором риска (сахарный диабет, требующий лечения, повторные инфаркты миокарда, атеросклероз периферических артерий, хроническая болезнь почек с СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²), тромбоз стента в анамнезе на фоне адекватной антитромботической терапии, субоптимальное позиционирование стента, стентирование единственной проходимой артерии, сложное ЧКВ (≥3 стентов, ≥3 сегментов, бифуркация с двумя стентами, общая длина стентов >60 мм), лечение хронической окклюзии).

Рисунок 23. Хирургические операции* у больных, получающих двойную анитромбоцитарную терапию после ЧКВ

		Время после ЧКВ, мес.	
		1 мес.	6 мес.
Индексное ЧКВ	<p>У всех больных плановое вмешательство следует отложить (>1 мес., оптимально >6 мес.) При необходимости экстренного вмешательства — решение вопроса о периперационной тактике ведения мультидисциплинарной командой врачей (кардиолог, хирург, анестезиолог)</p>	<p>У больных с ИМ ≤1 года и/или высоким риском тромбоза стента** плановое вмешательство следует отложить >6 мес. При необходимости экстренного вмешательства — решение вопроса о периперационной тактике ведения мультидисциплинарной командой врачей (кардиолог, хирург, анестезиолог)</p>	
	Стремиться проводить операцию без отмены блокатора P2Y12 рецепторов	<p>Перед операцией при необходимости можно отменить блокатор P2Y12 рецепторов Клопидогрел за ≥5 дней Тикагрелор за ≥3–5 дней Празугрел за ≥7 дней</p>	
	<p>Выполнение вмешательств оптимально на фоне продолжающегося приема аспирина (допустима отмена ≤3 дня при сохраняющемся источнике крупного кровотечения)</p>		

* — кроме инвазивных вмешательств с минимальным риском кровотечений (см. стр. 64).

** — тромбоз стента в анамнезе на фоне адекватной анитромботической терапии, субоптимальное позиционирование стента, стентирование единственной проходимой артерии, сложное ЧКВ (≥3 стентов, ≥3 сегментов, бифуркация с двумя стентами, общая длина стентов >60 мм), лечение хронической окклюзии.

7. Возможности лабораторного контроля терапии ПОАК (рис. 24–27)

Нет исследований, в которых было бы показано, что измерение содержания ПОАК в плазме или стандартизация дозы на основе лабораторных тестов уменьшает риск кровотечений и тромбозов. Нет исследований по корректировке доз ПОАК на

основании измерения их содержания в крови при длительном лечении больных ФП. Из-за короткого периода полужизни и индивидуальных особенностей фармакокинетики уровень ПОАК в период между приемами препаратов может различаться более чем в 10 раз. Поэтому рутинное мониторирование содержания ПОАК в плазме не рекомендуется.

Рисунок 24. Возможные концентрации ПОАК у больного

Пиковая концентрация — отражает содержание ПОАК на максимуме действия после перорального приема стандартной дозы ПОАК

Концентрация перед приемом очередной дозы (trough) отражает содержание ПОАК перед приемом очередной дозы

Очевидно, что пиковая концентрация выше концентрации перед очередным приемом ПОАК

Рисунок 25. Содержание ПОАК в плазме и величины коагуляционных показателей у пациентов, принимающих ПОАК

	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
Ожидаемый уровень ПОАК в плазме у больных ФП (разведенное тромбиновое время, экариновый тест для дабигатрана; анти-Ха активность для апиксабана, ривароксабана и эдоксабана)*				
Ожидаемый диапазон в плазме на пике концентрации для стандартной дозы (нг/мл)	64–443	69–321	91–321	184–343
Ожидаемый диапазон в плазме перед приемом очередной дозы (trough) для стандартной дозы (нг/мл)	31–225	34–230	31–230	12–137
Ожидаемое влияние ПОАК на рутинные коагуляционные тесты				
Протромбиновое время	↑	(↑)	↑(↑)	↑↑(↑)
АЧТВ	↑↑(↑)	(↑)	↑	↑
Активированное время свертывания	↑(↑)	↑	↑	↑
Тромбиновое время	↑↑↑↑	–	–	–
* — уровень ПОАК в плазме может быть оценен при наличии соответствующих наборов и калибраторов.				

Рисунок 26. Когда может возникнуть необходимость лабораторного контроля уровня ПОАК?

1. Жизнеугрожающее кровотечение (целесообразность применения антидота)
2. Необходимость срочной операции
3. Острый инфаркт миокарда (возможность тромболизиса)
4. Острый ишемический инсульт (возможность тромболизиса)
5. Экстремально высокая (>120 кг) и низкая (<50 кг) масса тела

Лабораторные тесты укажут на уровень ПОАК в крови и помогут определить тактику ведения пациента

Рисунок 27. Исключают наличие в плазме значимых уровней ПОАК

1. Нормальные величины разведенного тромбинового времени* или экаринового времени* свертывания крови при кровотечении на дабигатране.
2. Нормальная величина анти-Ха активности* при кровотечении на ривароксабана и апиксабана.

Из-за низкой чувствительности и специфичности нормальные величины ПВ, АЧТВ не гарантируют отсутствия клинически значимого уровня ПОАК

* — уровень ПОАК в плазме может быть оценен при наличии соответствующих наборов и калибраторов.

Приложение

Рисунок 28. Выбор ПОАК у больного фибрилляцией предсердий

Апиксабан	Дабигатран	Ривароксабан
1. Рассчитать клиренс креатинина (КлКр) по формуле Кокрофта-Голта. 2. Учесть дополнительные факторы.		
возраст масса тела Снижение дозы до 2,5 мг х 2 раза, если: КлКр 15–29 мл/мин или у больного есть ≥ двух из ниже перечисленных признаков: — возраст ≥80 лет, — масса тела ≤60 кг — креатинин ≥133 мкмоль/л	возраст повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения сопутствующая терапия Снижение дозы до 110 мг х 2 раза, если: — возраст ≥80 лет — терапия верапамилом — повышенный риск ЖКК — КлКр <50 мл/мин в сочетании с повышенным риском ЖКК или терапии амиодароном или хинидином	нет Снижение дозы до 15 мг х 1 раз, если: — КлКр 15–49 мл/мин
При отсутствии критериев для снижения дозы назначить полную дозу ПОАК		
5 мг х 2 раза в сутки	150 мг х 2 раза в сутки	20 мг х 1 раз во время еды

Рисунок 29. Дозы блокаторов P2Y12, используемые в составе ДАТТ

Препарат	Насыщающая доза	Поддерживающая доза
Клопидогрел	600 мг	75 мг 1 раз в сутки
Празугрел	60 мг	10 мг 1 раз в сутки (5 мг при массе тела <60 кг или в возрасте >75 лет)
Тикагрелор	180 мг	90 мг 2 раза в сутки (60 мг х 2 раза в сутки после 12 мес. от момента ЧКВ)

Рисунок 30. Алгоритм подбора дозы варфарина

Первые 2–3 дня принимать по 5 мг вечером однократно		
3–4-й день	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. МНО через 2 дня.
	МНО 1,5–2,0	Суточную дозу не менять. МНО через 2 дня.
	МНО 2,0–3,0	Пропустить 1 прием варфарина. МНО через 1–2 дня. Возобновить варфарин в дозе 2,5 мг.
	МНО > 3,0	Пропустить 2 приема варфарина. МНО через 2 дня. Возобновить варфарин в дозе 1,25 мг при МНО < 2,5.
5–6-й день	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 табл. МНО через 2 дня.
	МНО 1,5–2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. МНО через 2 дня.
	МНО 2,0–2,5	Суточную дозу не менять. МНО через 2 дня.
	МНО 2,5–3,0	Уменьшить суточную дозу на 1/4 табл. МНО через 2 дня.
	МНО > 3,0	Пропустить 2 приема варфарина. МНО через 2 дня. Возобновить варфарин в дозе 2,5 мг при МНО < 2,5.
7–8-й день	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 табл. МНО через 2 дня.
	МНО 1,5–2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. МНО через 2 дня.
	МНО 2,0–3,0	Суточную дозу не менять. МНО через 2 дня.
	МНО > 3,0	Пропустить 2 приема варфарина. МНО через 2 дня. Возобновить при МНО < 3,0, уменьшив дозу на 1/2 табл.
В дальнейшем пользоваться алгоритмом 7–8-го дня.		

Рисунок 31

Показания для применения идаруцизумаба (Праксбайнд)

1. Жизнеугрожающее неконтролируемое кровотечение, возникшее на фоне приема дабигатрана.
2. Потребность в экстренной хирургической операции с высоким риском кровотечения у больного, принимающего дабигатран.

Показания для применения концентрата протромбинового комплекса (Протромплекс-600)

1. Жизнеугрожающее кровотечение на терапии варфарином при МНО $\geq 9,0$.
2. Жизнеугрожающее кровотечение на терапии ПАОК при отсутствии специфических антидотов.
3. Схема введения в соответствии с инструкцией к препарату.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kirchhof P, Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* (2016) 37, 2893–2962
2. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. *Europace*. 2018 Aug 1; 20(8): 1231–1242. doi: 10.1093/eurpace/euy054
3. January C.T., Wann L.S., Calkins H., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 9; 74(1): 104–132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011. Epub 2019 Jan 28
4. Calkins H., Hindricks G., Cappato R., et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *J Arrhythm*. 2017 Oct; 33(5): 369–409. doi: 10.1016/j.joa.2017.08.001. Epub 2017 Sep 15
5. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Spencer F.A., et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl): e326S–e350S
6. John U. Doherty, Ty J. Gluckman, William J. Hucker, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 69, Issue 7, Pages 871–898
7. Steinberg B.A., Peterson E.D., Kim S., et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015; 131: 488–94
8. Pollack C.V. Jr, Reilly P.A., Eikelboom J. et al “Idarucizumab for Dabigatran Reversal” *N Engl J Med* 2015; 373: 511–520
9. Siegal D.M., Curnutte J.T., Connolly S.J., et al. “Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity.” *N Engl J Med* 2015; 373: 2413–2424
10. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal* (2019) 00, 1–71, doi:10.1093/eurheartj/ehz425
11. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* (2017) 0, 1–48, doi:10.1093/eurheartj/ehx419
12. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2018) 00, 1–64, doi:10.1093/eurheartj/ehy136
13. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87–165
14. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace EHRA CONSENSUS DOCUMENT* doi:10.1093/eurpace/euy174
15. Angiolillo D.J., Goodman S.G., Bhatt D.L., et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: a North American perspective 2018 update. *Circulation* 2018; 138: 527–36

К 60-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА СЕРГЕЯ НИКОЛАЕВИЧА ТЕРЕЩЕНКО

To the 60th anniversary of S.N. Tereshchenko

23 апреля 2020 года исполнилось 60 лет видному российскому кардиологу, председателю правления Общества специалистов по неотложной кардиологии им. М.Я. Руда, председателю секции «Неотложная кардиология» Российского кардиологического общества, руководителю отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, заслуженному деятелю науки РФ профессору Сергею Николаевичу Терещенко.

Сергей Николаевич начал свой трудовой путь на кафедре топографической анатомии и оперативной хирургии 1-го ММИ, руководимой академиком Ковановым. В 1984 году, после окончания 1-го ММИ, Сергей Николаевич обучался

в интернатуре на базе ГКБ №61 Москвы; с 1986 года заведовал терапевтическим отделением ГКБ №16 Москвы.

Научная карьера С.Н. Терещенко началась в 1988 году на кафедре пропедевтики внутренних болезней ММСИ. В 1989 году была защищена кандидатская диссертация на тему «Клинико-гемодинамическое значение электрокардиостимуляторов в коррекции медикаментозного лечения ишемической болезни сердца». С 1993 по 1996 год Сергей Николаевич работал ассистентом кафедры внутренних болезней РУДН, в ноябре 1996 года был избран на должность доцента этой кафедры. В 1998 году успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Клинико-патогенетические и генетические аспекты хронической сердечной недостаточности и возможности медикаментозной коррекции». В 2002 году Терещенко было присвоено звание профессора по специальности «кардиология».

С июля 2002 года С.Н. Терещенко заведует кафедрой скорой медицинской помощи МГМСУ, с 2005 года руководит секцией неотложной кардиологии ВНОК. С сентября 2008 года Сергей Николаевич является руководителем отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии МЗ РФ. С апреля 2017 года С.Н. Терещенко возглавляет кафедру кардиологии Российской медицинской академии



непрерывного профессионального образования.

Сергей Николаевич — признанный авторитет в различных областях современной кардиологии, автор 341 научной работы (индекс Хирша — 27), в том числе трех монографий, 13 глав в книгах и руководствах, 11 методических пособий, имеет четыре патента на изобретения. Он являлся вице-президентом экспертного совета по подготовке Национальных рекомендаций по острой сердечной недостаточности и лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, в настоящее время является членом экспертного совета рекомендаций по диагностике и лечению венозных тромбозных осложнений, членом экспертного совета ВАК РФ по терапевтическим

дисциплинам, руководителем рабочей группы рекомендаций МЗ по лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Под руководством С.Н. Терещенко создана секция неотложной кардиологии Всероссийского научного общества кардиологов. С.Н. Терещенко возглавляет Общество специалистов по неотложной кардиологии и Национальное общество по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда, под эгидой которых проводятся школы и конференции в различных субъектах Российской Федерации.

Под руководством С.Н. Терещенко созданы стандарты оказания скорой и неотложной медицинской помощи для больных и пострадавших. Стандарты внедрены в работу врачебных и фельдшерских бригад станций скорой медицинской помощи Москвы. Впервые в Российской Федерации разработана и применяется программа сертификации по скорой медицинской помощи для фельдшеров. Разработаны лечебно-диагностические алгоритмы для лечения осложненных и неосложненных гипертонических кризов, схемы интенсивной терапии при тяжелой и сочетанной травме на догоспитальном этапе, рационального обезболивания на догоспитальном этапе.

Сергей Николаевич — один из пионеров в изучении проблем хронической сердечной недостаточности и за-

болеваний миокарда. В возглавляемом им отделе созданы эффективные лечебно-диагностические алгоритмы ведения пациентов с острой сердечной недостаточностью, включая способы агрессивного хирургического лечения больных с конечными формами сердечной недостаточности, исследованы новые биомаркеры ранней диагностики и контроля эффективности лечения хронической сердечной недостаточности, созданы лабораторные прототипы и методики их определения; решены вопросы патогенеза, стратификации риска и модифицирующего прогноз лечения у пациентов с воспалительной кардиомиопатией.

С.Н. Терещенко ведет преподавательскую работу, под его руководством создана научная школа, защищено

семь докторских, 18 кандидатских диссертаций. Ученики С.Н. Терещенко являются главными кардиологами субъектов Российской Федерации, заведующими профильных кафедр. С.Н. Терещенко — главный редактор журналов «Неотложная кардиология», «Circulation. Русское издание».

Коллектив Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава России и редколлегия журнала «Кардиологический вестник» тепло и искренне поздравляют глубокоуважаемого Сергея Николаевича Терещенко с юбилеем, от всей души желают ему крепкого здоровья, благополучия, новых творческих идей и проектов, успехов во всех начинаниях!

ПРАВИЛА

ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

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 в 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 историй 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 года и ее пересмотренного варианта 2000 года.

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 (переработанного в соответствии с замечаниями редколлегии или рецензента) варианта статьи.

3. Плата за публикацию рукописей не взимается.

4. Отправка статей осуществляется на электронную почту vestnik@cardioweb.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, PowerPoint), 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 подписях 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-ным 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 сверху страниц в журнале.

Данный блок информации должен быть представлен как на русском, так и на английском языках. 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 рус-

ском 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 измерения 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 AMA (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 загрузки 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** (автоматически 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. [*Infektsii, peredavaemye polovym putem*. Pod red. Akovbyana VA, Prokhorenkova VI, Sokolovskogo EV. М.: Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.)].

Договор публичной оферты

г. Москва

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Данный договор является договором публичной оферты. Если Лицензиар (автор) предоставляет Лицензиату (издателю) свое произведение для публикации любым из возможных способов, т.е. в рукописной/печатной/электронной версии, Лицензиар автоматически принимает условия данного договора.

1.2. По настоящему договору Лицензиар предоставляет Лицензиату неисключительные права на использование своего произведения в обусловленных договором пределах и на определенный договором срок.

1.3. Лицензиар гарантирует, что он обладает исключительными авторскими правами на передаваемое Лицензиату произведение.

2. ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

2.1. Лицензиар предоставляет Лицензиату на срок до десяти лет следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение произведения (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр произведения должен содержать имя автора произведения;

2.1.2. Право на распространение произведения любым способом;

2.1.3. Право на переработку произведения (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение в произведение изменений, не представляющих собой его переработку;

2.1.4. Право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;

2.1.5. Право на доведение до всеобщего сведения;

2.1.6. Право частично или полностью переуступить на договорных условиях полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты Лицензиару вознаграждения, а также право на перевод на иностранные языки с размещением в иностранных изданиях.

2.2. Лицензиар гарантирует, что произведение, права на использование которого переданы Лицензиату по настоящему договору, является оригинальным произведением.

2.3. Лицензиар гарантирует, что данное произведение никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавалось для воспроизведения и иного использования. Если произведение уже было опубликовано, Лицензиар должен уведомить об этом Лицензиата.

2.4. Лицензиар передает права Лицензиату по настоящему договору на основе неисключительной лицензии.

2.5. Лицензиат обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права Лицензиара, а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

2.6. Территория, на которой допускается использование прав на произведение, не ограничена.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. Лицензиар и Лицензиат несут в соответствии с действующим законодательством РФ имущественную и иную юридическую ответственность за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему договору.

3.2. Сторона, ненадлежащим образом исполнившая или не исполнившая свои обязанности по настоящему договору, обязана возместить убытки, причиненные другой стороне, включая упущенную выгоду.

4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

4.1. Все споры и разногласия сторон, вытекающие из условий настоящего договора, подлежат урегулированию путем переговоров, а в случае их безрезультатности указанные споры подлежат разрешению в суде в соответствии с действующим законодательством РФ.

4.2. Расторжение настоящего договора возможно в любое время по обоюдному согласию сторон с обязательным подписанием сторонами соответствующего соглашения об этом.

4.3. Расторжение настоящего договора в одностороннем порядке возможно в случаях, предусмотренных действующим законодательством, либо по решению суда.

4.4. Во всем, что не предусмотрено настоящим договором, стороны руководствуются нормами действующего законодательства РФ.

