

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 4, 2017

Том XII



ISSN 2077-6764

ТЕЛСАРТАН

телмисартан 40/80 мг

ТЕЛСАРТАН Н

телмисартан 40/80 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг

УВЕРЕННОСТЬ В ЗАВТРАШНЕМ ДНЕ



**ПОЛНОЦЕННЫЙ СУТОЧНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД¹**



**КОМПЛЕКСНАЯ ЗАЩИТА
ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО СС-РИСКА^{1,2}**



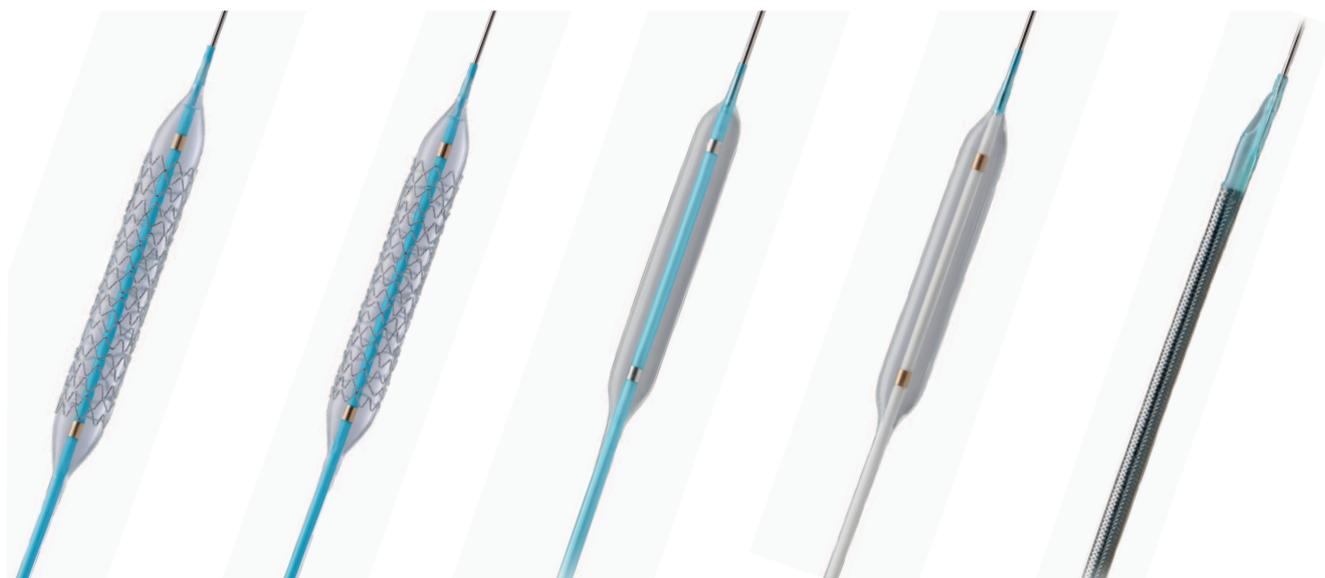
**ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ
К ЛЕЧЕНИЮ³**



1. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Телсартан® ЛП-004161 и Телсартан Н® ЛП-004256. 2. The ONTARGET Investigators Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events *N Engl J Med* 2008; 358:1547–1559. 3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2013) 34, 2159–2219

Регистрационное удостоверение №ЛП-004256, ЛП-004161. Информация для медицинских и фармацевтических работников. Реклама.

При возникновении вопросов обращаться: ООО «Др. Редди'с Лабораторис», 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1, тел: +7(495)783-29-01

Resolute
Integrity™ST
BRIG®ST
EMERCOR®ST
NC DYLACOR®ST
PROMPT®

10708022DOC от 12.09.2017

ACS System: Уверенность. Надежность. Доступность

Медицинские изделия компании «Стентекс» представляют собой единую систему для лечения острого коронарного синдрома — ACS System. Комплексное решение ACS System позволит интервенционным кардиологам спасти больше жизней пациентов в критических ситуациях.

Technology from
Medtronic

Для медицинских специалистов.

Более подробная информация доступна на сайте: www.stentex.ru

ООО «Стентекс», 117452, Москва, Балаклавский пр-т, д. 28В, стр. В | Тел. / Факс +7 (495) 276-04-06

Medtronic и Resolute Integrity являются товарными знаками Medtronic.

 STENTEX, STENTEX, ST BRIG, ST EMERCOR, ST NC DYLACOR, ST PROMPT и ACSYSTEM являются зарегистрированными товарными знаками ООО «Стентекс».

Регистрационные удостоверения №ФСЗ 2010/07939, №РЗН 2016/5006, №РЗН 2016/5014, №РЗН 2016/5015, №РЗН 2016/5012

Кардиологический
Вестник
Kardiologicheskij
Vestnik

№ 4' 2017

Том XII

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

Импакт-фактор
РИНЦ 2016 – 0,825

Зарегистрирован
в Государственном комитете
Российской Федерации
по печати

Рег. номер: ПИ № ФС 77–24371.

Периодичность издания –
4 раза в год

Тираж 5 тыс. экз.

Научное производственно-
практическое издание.

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

Распространяется бесплатно в
медицинских учреждениях и на
образовательных мероприятиях
для всех заинтересованных лиц.
Рекомендуемая стоимость по
подписке 200 рублей.

Подписной индекс
«Пресса России»: 29573

Издатель ООО «ИнтерМедсервис»

Научные редакторы:
к.м.н. Юрасова Е.С. (Москва, Россия)
Тел.: +7 (495) 414-62-70

Щелкова Г.В. (Москва, Россия)
Тел.: +7 (495) 414-63-53

Адрес редакции:
121552, Москва,
3-я Черепковская, 15 а
Тел.: +7 (495) 414-62-70
+7 (495) 414-63-53
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Yurasova E.S., PhD (Moscow, Russia),
Phone: +7 (495) 414-62-70

Shchelkova G.V. (Moscow, Russia),
Phone: +7 (495) 414-63-53

Editorial address:
121552, Russian Federation, Moscow,
3-rd Cherepkovskaya, 15 a.
phone: +7 (495) 414-62-70
+7 (495) 414-63-53
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Адрес для подачи статей
vestnik@cardioweb.ru

Отпечатано: «Комплект Сервис»
123376, г. Москва, ул.
Дружинниковская, д. 15

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

Подписано в печать 20.10.2017 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ
ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

С.А. Бойцов (Москва, Россия) *Член-корр. РАН, профессор, д.м.н.*

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Moscow, Russia)

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

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

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

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

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

E.V. Parfenova (Moscow, Russia)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

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

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

А.А. Скворцов (Москва, Россия) *д.м.н.*

A.A. Skvortsov (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

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

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

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

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

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

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

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

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

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

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

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

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

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

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

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

L.V. Rozenshtrauh (Moscow, Russia)

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

A.N. Samko (Moscow, Russia)

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

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

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

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

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

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

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

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

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

V.N. Titov (Moscow, Russia)

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

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

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

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

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

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

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

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

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

P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia)

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

A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

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

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

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

V.Z. Lankin (Moscow, Russia)

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

V.P. Masenko (Moscow, Russia)

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

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

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

Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia)

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

M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia)

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

O.D. Ostroumova (Moscow, Russia)

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

A.Yu. Postnov (Moscow, Russia)

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

A.N. Rogoza (Moscow, Russia)

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

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

| | |
|---|-----|
| Басинкевич А.Б., Матчин Ю.Г., Сильвестрова Г.А., Бубнов Д.С., Атанесян Р.В., Данилушкин Ю.В., Шамрина Н.С., Агеев Ф.Т. ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС С ГОСПИТАЛИЗАЦИЕЙ НА ОДНУ НОЧЬ | 4 |
| Бейшенкулов М.Т., Чазымова З.М., Калиев К.Р., Токтосунова А.К., Абдурашидова Т.Ш. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ И АСИНХРОНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ОБОИХ ЖЕЛУДОЧКОВ, ОСЛОЖНЕННЫМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНИЕЙ | 12 |
| Агеева Л.В., Сысоева В.Ю., Тюрин-Кузьмин П.А., Семина Е.В., Калинина Н.И. АНГИОТЕНЗИН II ПОВЫШАЕТ СПОСОБНОСТЬ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ/СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК СТИМУЛИРОВАТЬ РОСТ НЕЙРИТОВ ДЕЙСТВУЯ ЧЕРЕЗ РЕЦЕПТОР 2 ТИПА | 18 |
| Бугаев Т.Д., Агеева Н.В., Добровольский А.Б., Литвин А.Ю. ВЛИЯНИЕ СИПАП-ТЕРАПИИ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ | 24 |
| Гетман С. И. ВЛИЯНИЕ ТАКТИКИ АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СО СТОЙКИМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА | 30 |
| Сапельников О.В., Черкашин Д.И., Шлевков Н.Б., Николаева О.А., Жамбеев А.А., Салами Х.Ф., Партигулова А.С., Булдакова Н.А., Гришин И.Р., Ардус Д.Ф., Стукалова О.В., Ускач Т.М., Жиров И.В., Терещенко С.Н., Терновой С.Н., Акчурин Р.С. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН И АБЛАЦИИ ФОКУСОВ РОТОРНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СРЕДНЕОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ | 38 |
| Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Сапельников О.В., Черкашин Д.И., Николаева О.А., Акчурин Р.С. ИЗМЕНЕНИЯ ЗУБЦА P НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ В 12 ОТВЕДЕНИЯХ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ | 44 |
| Сергиенко И.В., Курбанисмаилова П.М., Сергиенко В.Б. ОСОБЕННОСТИ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ ДИАГНОЗА СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ | 52 |
| Сохибназарова В. Х., Саидова М.А., Терещенко С. Н. ОЦЕНКА ДЕФОРМАЦИИ И РОТАЦИОННЫХ СВОЙСТВ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХСН С СОХРАННОЙ И СНИЖЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВЫХ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ НЕДОППЛЕРОВСКОГО ИЗОБРАЖЕНИЯ МИОКАРДА В ДВУМЕРНОМ И ТРЕХМЕРНОМ РЕЖИМАХ | 58 |
| Юдкина Н.Н., Николаева Е.В., Мартынюк Т.В., Волков А.В. КЛИНИЧЕСКИЙ СУБТИП СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ | 66 |
| Балахоннова Т.В., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Архипов И.В., Гаврилов А.В. ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ ПОДВИЖНОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ | 76 |
| Сагайдак О.В., Ощепкова Е.В., Попова Ю.В., Киселев А.Р., Коносова И.Д., Гриднев В.И. ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ ВРЕМЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В СИСТЕМЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И МОНИТОРИНГА МИНЗДРАВА РОССИИ | 82 |
| ОБЗОРЫ | |
| Смолякова Е.В., Амбат'елло Л.Г., Климова А.А., Нистор С.Ю., Агапова О.Ю., Галицин П.В., Чазова И.Е., Зыков К.А. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИЗУЧЕНИЯ АДРЕНОРЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИКИ | 88 |
| Каштанова С.Ю., Миронова Н.А., Гупало Е.М., Долгополова В.В., Саидова М.А., Голицын С.П. ОПТИМИЗАЦИЯ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ: РОЛЬ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ И ЭХОКАРДИОГРАФИИ | 94 |
| КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ | |
| Партигулова А.С., Васильев В.П., Галаяутдинов Д.М., Ширяев А.А., Акчурин Р.С., Барина И.В., Простакова Т.С., Агеев Ф.Т., Лазуткина В.К., Коробкова И.З., Бедимова С.С., Федотенков И.С. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОКРЕОТИДА В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ХИЛОПЕРИКАРДА | 102 |
| ПОЗДРАВЛЕНИЯ, ЮБИЛЕИ | |
| К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ КАРПОВА РОСТИСЛАВА СЕРГЕЕВИЧА | 110 |
| К 75-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА СЕРГИЕНКО ВЛАДИМИРА БОРИСОВИЧА | 112 |
| КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ | 113 |
| ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ | 114 |

ORIGINAL ARTICLES

| | |
|---|-----|
| Basinkevich A.B., Matchin Y.G., Silvestrova G.A., Bubnov D.S., Atanesyan R.V., Danilushkin Y.V., Shamrina N.S., Ageev F.T. ENDOVASCULAR CORONARY ARTERY TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY ARTERY DISEASE THROUGH OVERNIGHT HOSPITALIZATION | 4 |
| Beishenkulov M.T., Chazymova Z.M., Kaliev K.R., Toktosunova A.K., Abdurashidova T.Sh. LEFT VENTRICLE REMODELING AND ASYNCHRONY IN PATIENTS WITH COMBINED MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED BY HYPOTENSION | 12 |
| Ageeva L.V., Sysoeva V.Y., Tyurin-Kuzmin P.A., Semina E.V., Kalinina N.I. ANGIOTENSIN II ENHANCES THE ABILITY OF MESENCHYMAL STEM/STROMAL CELLS TO STIMULATE NEURITIS OUTGROWTH VIA TYPE 2 RECEPTOR | 18 |
| Bugaev T.D., Ageeva N.V., Dobrovolskiy A.B., Litvin A.Y. EFFECT OF CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE ON COAGULATION ACTIVITY IN PATIENTS WITH SEVERE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA | 24 |
| Getman S. I. THE INFLUENCE OF AMBULATORY OBSERVATION TACTIC ON THE PATIENTS COMPLIANCE AND CLINICAL OUTCOMES OF PATIENTS WITH PERSISTENT VIOLATIONS OF RHYTHM | 30 |
| Sapelnikov O.V., Cherkashin D.I., Shlevkov N.B., Nikolaeva O.A., Zhambeev A.A., Salami Kh.F., Partigulova A.S., Buldakova N.A., Grishin I.R., Ardus D.F., Stukalova O.V., Uskach T.M., Zhiron I.V., Tereshchenko S.N., Ternovoi S.N., Akchurin R.S. COMPARATIVE EFFICACY OF PULMONARY VEIN ISOLATION VS ROTOR ABLATION IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION: MID-TERM RESULTS | 38 |
| Sakhnova T.A., Blinova E.V., Sapelnikov O.V., Cherkashin D.I., Nikolaeva O.A., Akchurin R.S. CHANGES OF THE P WAVE ON 12 LEAD ELECTROCARDIOGRAM AFTER RADIOFREQUENCY ABLATION IN ATRIAL FIBRILLATION | 44 |
| Sergienko I.V., Kurbanismailova P.M., Sergienko V.B. MYOCARDIUM PERFUSION ASSESSED BY SINGLE-PHOTON EMISSION TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH VARIOUS PROBABILITIES OF FAMILY HYPERCHOLESTERINEMIA | 52 |
| Sohibnazarova V. Kh., Saidova M. A., Tereshenko S. N. EVALUATION OF MYOCARDIAL DEFORMATION AND ROTATIONAL PROPERTIES IN PATIENTS WITH CHF WITH A PRESERVED AND REDUCED SYSTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE WITH THE USE OF NEW ECHOCARDIOGRAPHIC TECHNOLOGIES OF THE NON-DOPPLER IMAGING OF THE MYOCARDIUM IN TWO- AND THREE-DIMENSIONAL REGIMES | 58 |
| Yudkina N.N., Nikolaeva E.V., Martynyuk T.V., Volkov A.V. THE CLINICAL SUBTYPE OF SYSTEMIC SCLEROSIS, ASSOCIATED WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION | 66 |
| Balakhonova T.V., Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Arkhipov I.V., Gavrilov A.V. THE POTENTIAL OF ULTRASOUND DUPLEX SCANNING IN ASSESSING THE MOBILITY OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUE | 76 |
| Sagaydak O.V., Oschepkova E.V., Popova Y.V., Kiselev A.R., Konosova I.D., Gridnev V.I. APPROACHES TO OPTIMIZATION OF ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS CARE TIMING CHARACTERISTICS IN FEDERAL ACUTE CORONARY SYNDROME REGISTRY SYSTEM AND RUSSIAN MINISTRY OF HEALTH MONITORING SYSTEM | 82 |
| REVIEWS | |
| Smolyakova E.V., Ambat'ello L.G., Klimova A.A., Nistor S.Yu., Agapova O.Yu., Galicin P.V., Chazova I.E., Zykov K.A. MODERN POSSIBILITIES OF ADRENORECEPTOR STYDING IN REAL-LIFE CLINICAL SETTING | 88 |
| Kashanova S. Yu., Mironova N. A., Gupalo E. M., Dolgopolova V. V., Saidova M.A., Golitsyn S.P. OPTIMIZATION OF PATIENTS SELECTION FOR PERFORMING CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY: THE ROLE OF ELECTROCARDIOGRAPHY AND ECHOCARDIOGRAPHY | 94 |
| CLINICAL CASE | |
| Partigulova A.S., Vasilyev V.P., Galyautdinov D.M., Shiryayev A.A., Akchurin R.S., Barinova I.V., Prostakova T.S., Ageev F.T., Lazutkina V.K., Korobkova I.Z., Bedimogova S.S., Fedotkenov I.S. EFFECT OF OKREOTIDE THERAPY ON CHYLOPERICARDIUM AFTER CARDIAC SURGERY: CLINICAL CASE | 102 |
| CONGRATULATIONS, ANNIVERSARIES | |
| TO THE 80TH ANNIVERSARY OF CARPOV R.S. | 110 |
| TO THE 75TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR SERGIENKO V.B. | 112 |
| INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES | 113 |
| INSTRUCTION FOR AUTHORS | 114 |

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ МИНЗДРАВА РОССИИ

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
И ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА

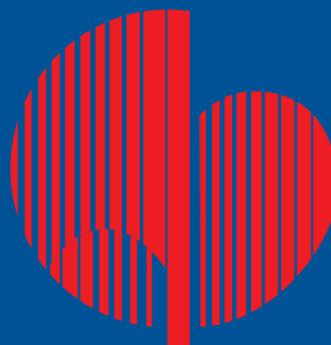
РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА

ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГочНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ

ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ



**ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ,
58 ЕЖЕГОДНАЯ СЕССИЯ
НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА КАРДИОЛОГИИ**

**ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ
ДО 01 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА**

www.cardioweb.ru
www.event.cardioweb.ru



ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС С ГОСПИТАЛИЗАЦИЕЙ НА ОДНУ НОЧЬ

Басинкевич А.Б., Матчин Ю.Г., Сильвестрова Г.А., Бубнов Д.С., Атанесян Р.В., Данилушкин Ю.В., Шамрина Н.С., Агеев Ф.Т.

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

ENDOVASCULAR CORONARY ARTERY TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY ARTERY DISEASE THROUGH OVERNIGHT HOSPITALIZATION

Basinkevich A.B., Matchin Y.G., Silvestrova G.A., Bubnov D.S., Atanesyan R.V., Danilushkin Y.V., Shamrina N.S., Ageev F.T.

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

РЕЗЮМЕ

В настоящее время в клиническую практику вводятся новые методики и схемы ведения больных до и после проведения эндоваскулярных вмешательств при хронической ишемической болезни сердца (ИБС), позволяющие сокращать время пребывания пациента в специализированном учреждении до 24 часов, с выпиской на следующее утро. Это позволяет значительно повысить доступность проведения различных видов эндоваскулярных вмешательств, сократить листы ожидания и снизить материальные затраты в связи с сокращением койко-дня.

Цель исследования: Оценить безопасность проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у больных с хронической ИБС при госпитализации на одну ночь и разработать алгоритм ведения больных с подобным подходом.

Материал и методы: В исследование было включено 204 больных хронической ИБС, которым проводилось ЧКВ с госпитализацией на одну ночь: 92 больным проведена КАГ с одномоментным переходом в ЧКВ и 112 больным ЧКВ было проведено по результатам ранее выполненной КАГ. Коронарное стентирование проводилось по стандартной методике лучевым и локтевым доступами. Была разработана специальная унифицированная форма, выдаваемая при выписке больным, в виде инструкции, в случае возникновения осложнений в течение ночи и анкета, на основании которой проводилась оценка удовлетворенности больными предложенным вариантом госпитализации на одну ночь по десятибалльной шкале.

Результаты: Успех процедуры был достигнут у 203 больных (99%) из 204 больных. У 1 (0,5%) больного в группе КАГ с переходом в ЧКВ имел место ЧКВ - ассоциированный не Q-инфаркт миокарда (4 а тип), в связи с чем были пролонгированы сроки госпитализации до 7 дней. Серьезных сердечно - сосудистых не было. Частота осложнений со стороны места пункции была низкой: гематомы в месте пункции артерий предплечья- 2 (1%) больных, которые не потребовали специальной терапии и у 2(1%) больных отмечалась бессимптомная окклюзия лучевой артерии; проходимость артерии спонтанно восстановилась в течение трех месяцев после проведения ЧКВ. При оценке удовлетворенности 155 (76%) больных были очень довольны предложенной схемой госпитализации, 19 (9,3%) больных довольны и 30 (14,7%) больных были недовольны подобной схемой госпитализации в силу разных причин.

Выводы: Проведение ЧКВ коронарных артерий с госпитализацией на одну ночь у тщательно отобранной категории больных со стабильным течением ИБС, является безопасным, с низкой частотой осложнений и высоким уровнем удовлетворенности больных.

Ключевые слова: стабильная ИБС, эндоваскулярные вмешательства, госпитализация на одну ночь, сокращение сроков госпитализации при ИБС

SUMMARY

Background: In order to reduce hospital stay before and after endovascular interventions for patients with chronic coronary artery disease down to 24 hours, new methods and patient treatment plans are currently introduced into clinical practice. These new approaches allow to improve availability of various types of endovascular interventions, shorter «waiting lists», and cut the cost of treatment due to a reduced hospital stay.

Objectives: To evaluate the safety of percutaneous coronary intervention (PCI) for patients with chronic coronary artery disease (CAD) during hospitalization for one night, and develop an algorithm for the management of the overnight patients.

Methods: The study included 204 patients with chronic coronary artery disease who underwent PCI with overnight: 92 patients underwent coronary angiography (CAG) plus PCI and 112 patients was carried out according to the results of previously performed CAG. We used standard radial and ulnar access for PCI. Also, we developed special standardized instructions for the patients, in case of complications during the night at home and the questionnaire, which assessed the satisfaction of patients suggested hospitalization for one night on a ten point scale.

Results: The procedure was successful in 203 patients (99%) of the 204 patients. The PCI - associate not Q-wave myocardial infarction (4 a type) was presented in one case (0,5%) in group CAG plus PCI occurred, this patient spent in the hospital 7 days. There was no serious cardiovascular event in all cases. The frequency of complications in puncture area was low: 2 (1%) patients had a hematoma at the puncture area and which did not require special therapy and 2 patients (1%) had asymptomatic occlusion of the radial artery, and the blood flow of the artery spontaneously recovered within three months after the PCI. In the evaluation of satisfaction 155 (76%) patients were very satisfied with the proposed approach of hospitalization, 19 (9,3%) patients satisfied and 30 (14,7%) patients were dissatisfied with this way of admission for various reasons.

Conclusions: Percutaneous coronary intervention for patients with stable chronic coronary artery disease with hospitalization for one night in a carefully selected category of patients is safe, with low complication rate and high satisfaction.

Keywords: Chronic coronary artery disease, endovascular interventions, revascularization, overnight hospitalization, cost-effective treatment

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

| | |
|---|---|
| Матчин Юра Георгиевич | доктор медицинских наук, руководитель 2-го отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15 а, 121552. |
| Сильвестрова Галина Александровна | врач-кардиолог консультативно-диагностического отделения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15 а, 121552. |
| Бубнов Дмитрий Сергеевич | врач 2-го отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15 а, 121552. |
| Атанесян Руслан Вагифович | кандидат медицинских наук, научный сотрудник 2-го отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15 а, 121552. |
| Данилушкин Юрий Владимирович | врач 2-го отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15 а, 121552. |
| Шамина Наталья Сергеевна | лаборант-исследователь 2-го отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15 а, 121552. |
| Агеев Файль Таипович | доктор медицинских наук, руководитель научно-диспансерного отделения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15 а, 121552. |
| Ответственный за связь с редакцией: Басинкевич Арина Борисовна | кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по амбулаторной работе НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15 а, 121552. Тел.: 8-495-414-66-31. E-mail: abasinkevich@yandex.ru |

Введение

Проблема оптимизации диагностики и лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является одной из самых острых в современной медицине [1]. На сегодняшний день, для проведения чрезкожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов со стабильным течением ИБС, как правило, требуется госпитализация в стационар в среднем на 5 - 8 дней.

До недавнего времени основным доступом при проведении ЧКВ был феморальный, что обуславливало достаточно высокий риск периферических осложнений [2-4], требующих дополнительного лечения, и приводило к задержке выписки пациента из стационара, а также повышению стоимости лечения. Усовершенствование катетерных технологий [5] и введение в клиническую практику методики проведения рентгенэндоваскулярных вмешательств через артерии предплечья (лучевые и локтевые артерии) [6-9], дало возможность не только сократить количество осложнений, но и уменьшить продолжительность пребывания больных в специализированных кардиологических отделениях. Важным преимуществом доступов артерий предплечья является отсутствие необходимости в постельном режиме как после диагностических, так и после лечебных эндоваскулярных вмешательств и, соответственно, безопасная быстрая активизация больного [10].

В настоящее время в клиническую практику вводятся новые методики и схемы ведения пациентов до и после эндоваскулярных вмешательств, позволяющие сокращать время пребывания больного в специализированном учреждении до 24 часов, с выпиской на следующее утро. Это позволяет значительно повысить доступность проведения различных видов эндоваскулярных вмешательств, сократить листы ожидания и снизить материальные затраты в связи с сокращением койко-дня. Имеющийся зарубежный опыт выполнения ЧКВ с госпи-

тализацией на одну ночь демонстрирует, что ранняя выписка больных в большинстве случаев сравнительно безопасна, так как частота повторной госпитализации в течение 2 дней в связи с развитием осложнений мала и составляет 0.37-0.5% [11-13].

В этой связи целью нашего исследования стала оценка безопасности подобного подхода, разработка алгоритма ведения пациентов с хронической ИБС до и после проведения эндоваскулярного лечения коронарных артерий с госпитализацией на одну ночь. Этот опыт позволит разработать рекомендации по принципам ведения пациентов до и после эндоваскулярных вмешательств с внедрением подобной практики в стационары кардиологического профиля.

Материалы и методы

В исследование было включено 204 больных хронической ИБС, которым в лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях при Научно-диспансерном отделе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ проводилось эндоваскулярное лечение коронарных артерий с госпитализацией на одну ночь: 92(45%) больным проведена КАГ с одномоментным переходом в ЧКВ; 112 (55%) больных были отобраны для ЧКВ по результатам ранее выполненной КАГ. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Все больные направлялись из лечебных учреждений г. Москвы, Московской области и регионов в Консультативно-диагностическое отделение (КДО) «НМИЦ кардиологии» для проведения обследования и, в дальнейшем, при наличии показаний для госпитализации с целью проведения КАГ с одномоментным переходом в ЧКВ, либо с результатами уже ранее выполненной КАГ для проведения ЧКВ. Необходимым условием для ранней выписки пациента являлась географическая

удаленность места жительства пациента не более чем 1,5-2 часа езды на автомобиле от «НМИЦ кардиологии».

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, n=204

| | n | % |
|---------------------------------|-----|-------------|
| Средний возраст, лет | | 56,1±6,2 |
| Мужчины | 153 | 75 |
| Курение | 88 | 43 |
| Дислипидемия | 149 | 73 |
| Отягощенная наследственность | 116 | 57 |
| Постинфарктный кардиосклероз | 129 | 63 |
| Стенокардия 2-3 ФК. | 180 | 88 |
| Сахарный диабет 2 типа | 29 | 14 |
| Гипертоническая болезнь 1-3 ст. | 92 | 45 |
| Фракция выброса ЛЖ, % | | 52,5% ± 4,9 |
| КАГ с переходом в ЧКВ | 92 | 45 |
| ЧКВ | 112 | 55 |

Стандартное обследование перед проведением эндоваскулярных вмешательств (ЭВ) (осмотр, сбор анамнеза, физикальное обследование, клинический и биохимический анализ крови, кровь на RW, ВИЧ, гепатит В и С, ЭХО-КГ, УЗИ артерий верхних конечностей, нагрузочные тесты, суточное мониторирование ЭКГ по Holter), а также назначение двойной антитромбоцитарной терапии выполнялись врачами-кардиологами на амбулаторном этапе в консультативно-диагностическом отделении РКНПК. Также, всем больным для исключения язвенной болезни предварительно проводилась фиброгастроудоденоскопия.

Показания для проведения ЧКВ коронарных артерий определялись перед или во время госпитализации с учетом мнения врачей кардиологов и рентгенэндоваскулярных хирургов. Все ЭВ проводились через артерии предплечья (лучевой или локтевой артериальные доступы). В день проведения процедуры больной госпитализировался в одно из клинических отделений ИКК им. А. Л. Мясникова на одну ночь, с выпиской на следующее утро после ЧКВ при отсутствии осложнений. При выписке больные были проинструктированы о необходимости контакта с кардиологом и рентгенэндоваскулярным хирургом в случае возникновения осложнений в течение ночи. Для этого была разработана специальная унифицированная форма, заполняемая врачом-кардиологом перед выпиской пациента из стационара. Кроме того, была разработана анкета, на основании которой проводилась оценка удовлетворенности пациентами основной группы предложенного варианта госпитализации на одну ночь (Приложение 1). Оценка проводилась по десятибалльной шкале (0-9), где 0 баллов соответствовало понятию «не доволен», а 9 баллов - «очень доволен».

Критерии включения: В исследование включались больные с хронической ИБС (клиникой стенокардии 2-3 ФК), с наличием одно- или двухсосудистого поражения коронарного русла, имеющие стандартные показания для проведения эндоваскулярного лечения коронарных артерий. Больным до и после ЧКВ назначалась ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сут и клопидогрел в дозе 75 мг/сут в соответствии с существующими клиническими рекомендациями. Другие медикаментозные назначения выполнялись согласно клинической ситуации на амбулаторном этапе.

Критерии исключения из исследования:

1. Острый коронарный синдром
2. Поражение основного ствола левой коронарной артерии и/или многососудистое поражение коронарного русла
3. Сложная хроническая окклюзия коронарной артерии
4. Хроническая болезнь почек 3 стадии и более (СКФ < 60 мл/мин/1.73 м²)
5. Фракция выброса левого желудочка менее 35%
6. Недостаточность кровообращения II-IV ФК по классификации NYHA.
7. Коморбидные состояния, требующие, по мнению леч-

щего врача стандартной госпитализации (сахарный диабет, ХОБЛ, анемия и т.д.)

8. Возраст старше 80 лет.

9. Географическая удаленность от «НМИЦ кардиологии» более 1,5-2 часов езды на машине.

10. Аллергическая реакция на йод или контрастные вещества в анамнезе.

11. Отказ пациента от программы краткосрочной госпитализации.

Коронарное стентирование проводилось по стандартной методике, лучевым и локтевым доступами. Для местной анестезии использовался 1-2 мл 1% раствора лидокаина. После установки интродьюсера для профилактики спазма артерии доступа внутриаартериально вводились вазодилататоры (нитроглицерин и/или изоптин). Всем больным в начале процедуры внутривенно вводился гепарин из расчета 100 ЕД/кг веса с последующим определением активированного времени свертывания (АВС) каждые 30 мин. АВС поддерживалось на уровне ≥300 с, при необходимости дополнительно вводился гепарин из расчета 35-50 ЕД/кг веса. После процедуры на место пункции накладывалась давящая повязка на 12-14 часов. Ходьба разрешалась сразу после перевода в палату наблюдения. ЭКГ снимали до процедуры, сразу после ее окончания и при переводе в отделение, а также утром перед выпиской.

Процедура стентирования проводилась по стандартной методике лучевым или локтевым артериальным доступом, во всех случаях использовались металлические стенты с лекарственным покрытием 2-3 поколений. В качестве контрастного вещества использовался Ультравист (Байер, Германия).

Ангиографическая характеристика больных представлена в таблице 1а.

Таблица 1а. Ангиографическая характеристика больных, n=204

| | n | % |
|---|------------|-----|
| Количество пораженных сосудов | | |
| 1 артерия | 100 | 49 |
| 2 артерии | 104 | 51 |
| Локализация поражения | | |
| ПНА | 102 | 50 |
| ОА | 47 | 23 |
| ПКА | 55 | 27 |
| Хронические окклюзии | 22 | 11 |
| Бифуркационные стенозы | 59 | 29 |
| Тип стеноза по ACC/ANA | | |
| A | 45 | 22 |
| B1 | 92 | 45 |
| B2 | 55 | 27 |
| C | 12 | 6 |
| Протяженность поражения, мм | 20,9 ± 9,3 | |
| Референсный диаметр артерии, мм | 3,0 ± 0,5 | |
| Степень стеноза до процедуры, % | 90 ± 10 | |
| Объем контрастного вещества, мл | 160 ± 76 | |
| Количество имплантированных стентов на 1 больного | 1,2±0,25 | |
| Оперативный доступ через артерии предплечья | 204 | 100 |
| Лучевой | 188 | 92 |
| Локтевой | 16 | 8 |

Критериями успеха процедуры были: устранение стеноза в коронарной артерии с достижением остаточного стеноза менее 30% по диаметру без возникновения серьезных сердечно – сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда (ИМ), экстренное коронарное шунтирование).

Критериями перипроцедурного инфаркта миокарда являются: повышение уровня тропонина свыше 5 норм (>5×99 процентиля URL) (при исходно нормальном уровне тропонина) в течение 48 часов после процедуры в сочетании с любым из признаков длительной ишемии (≥ 20 мин): длительный болевой синдром за грудиной; ишемические изменения сегмента ST; сформировавшийся патологический зубец Q; ангиографические доказательства компретации коронарного кровотока; выявленная при кардиовизуализации вновь возникшая утрата жизнеспособности миокарда гипо-/акинезия стенки [14].

Под незапланированной пролонгацией госпитализации подразумевались случаи, когда больной был оставлен в стационаре под наблюдением более 1 суток при исходно запланированной выписке на следующее утро после проведения КАГ и ЧКВ.

На 2 день после процедуры до выписки из стационара проводилась оценка клинического состояния больного, визуальная и пальпаторная оценка места оперативного доступа, снималась ЭКГ. При наличии клинических показаний выполнялось УЗИ артерии доступа. При отсутствии осложнений больной выписывался домой. Через 1 месяц (конечная точка) больной являлся на амбулаторный прием к врачу кардиологу «НМИЦ кардиологии» для оценки клинического состояния.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных статистических программ STATISTICA (версия 10.0).

Результаты

Успех процедуры был достигнут у 203 (99%) из 204 больных. Одному больному в среднем имплантировали 1,2±0,25 стента. У 1 (0,5%) больного в группе КАГ с переходом в ЧКВ имел место ЧКВ - ассоциированный не Q-инфаркт миокарда (4 а тип) после проведения ЧКВ передней - нисходящей артерии, в связи с чем были пролонгированы сроки госпитализации до 7 дней. Серьезных сердечно - сосудистых осложнений (смерть, Q-образующий инфаркт миокарда, экстренное аортокоронарное шунтирование, ОНМК) во время и после процедуры не было (таблица 2).

Таблица 2. Успех процедуры и сердечно - сосудистые осложнения у больных после эндоваскулярных вмешательств (n=204)

| | n | % |
|------------------------|-----|-------|
| Успех процедуры | 203 | 99,5% |
| Смерть | 0 | 0 |
| Q-ИМ | 0 | 0 |
| 4 а тип ИМ | 1 | 0,5 |
| Экстренное АКШ | 0 | 0 |
| Фибрилляция желудочков | 0 | 0 |
| ОНМК | 0 | 0 |

Частота осложнений со стороны места пункции была низкой. Так, гематомы в месте пункции артерий предплечья имели место у 2 (1%) больных, не потребовали ни специальной терапии, ни пролонгации сроков лечения. У 2(1%) больных отмечалась бессимптомная окклюзия лучевой артерии (таблица 3).

Из 204 больных, у 4 (2%) больных была незапланированная пролонгация госпитализации более 1 суток в связи со следующими причинами: у 1 (0,5%) больного развился инфаркт миокарда 4 А типа, потребовавший пролонгацию госпитализации до 7 дней, у 2 (1%) больных развились ангинозные боли во вре-

мя проведения процедуры, потребовавшие введения наркотических анальгетиков с пролонгацией госпитализации до 2 суток для наблюдения без повышения уровня кардиоспецифических ферментов. Один (0,5%) больной отказался от ранней выписки в связи с нежеланием выписываться на следующий день после проведения ЭВ, и был выписан через двое суток (таблица 4).

Таблица 3. Периферические осложнения у больных после эндоваскулярных вмешательств у 204 больных, включенных в исследование

| Периферические осложнения | n | % |
|-------------------------------|---|---|
| Кровотечения из места пункции | 0 | 0 |
| Гематома диаметром более 5 см | 2 | 1 |
| Окклюзия артерии доступа | 2 | 1 |
| Пульсирующая гематома | 0 | 0 |
| Артериовенозная фистула | 0 | 0 |

Таблица 4. Незапланированная пролонгация госпитализации у больных после эндоваскулярных вмешательств (n=204)

| Причина пролонгации | Количество больных, которым потребовалась пролонгация госпитализации, n (%) | Количество дней пролонгации |
|--|---|-----------------------------|
| Инфаркт миокарда 4 А тип | 1 (0,5%) | 7 |
| Ангинозный приступ во время процедуры без повышения уровня кардиоспецифических ферментов | 2 (1%) | 2 |
| Отказ больного от ранней выписки | 1 (0,5%) | 2 |
| Всего | 4 больных (2%) | |

В течение 1 месяца после выписки незапланированных госпитализаций не было. Запланированные госпитализации осуществлялись в связи с необходимостью второго этапа эндоваскулярного лечения коронарных артерий при двухсосудистом поражении коронарного русла и потребовались в течение 1 месяца наблюдения у 12 (6%) больных.

Результаты анкетирования. По данным разработанной нами анкеты, отражающей удовлетворенность больными коротким сроком пребывания в стационаре, а также необходимостью в амбулаторном обследовании до проведения ЧКВ была оценена удовлетворенность больными предложенного варианта госпитализации на один день. Из 204 больных, 155 (76%) больных при оценке по десятибалльной шкале выбрали самый высокий балл и предпочли бы подобный подход в дальнейшем в случае необходимости повторного лечения. 19 (9%) больных довольны и 30 (15%) больных были неудовлетворены подобной схемой госпитализации по разным причинам. Среди причин неудовлетворенности основными являлись следующие: 12 (5,9%) больных предпочли бы стандартную госпитализацию на 5-8 дней, в связи с тем, что предполагаемое время в пути вместо 1,5-2 часов в связи с транспортными сложностями было удлинено до более чем трех часов, а необходимость приезда га контрольный осмотр вызывала определенные неудобства. 15 (7,4%) больных предпочли бы также стандартную схему госпитализации при необходимости в связи с выраженной обеспокоенностью по поводу возможных осложнений после ЧКВ. 2(1%) больных в связи с наличием гематомы в области пункции лучевой артерии оценили

удовлетворенность предложенной схемой в три балла и не выбрал бы подобную схему в дальнейшем. Еще 2 больных (1%) были неудовлетворены короткими сроками госпитализации, объясняя это ощущением не такого детального обследования, как при стационарном лечении с более длительным сроком пребывания (рисунок 1).

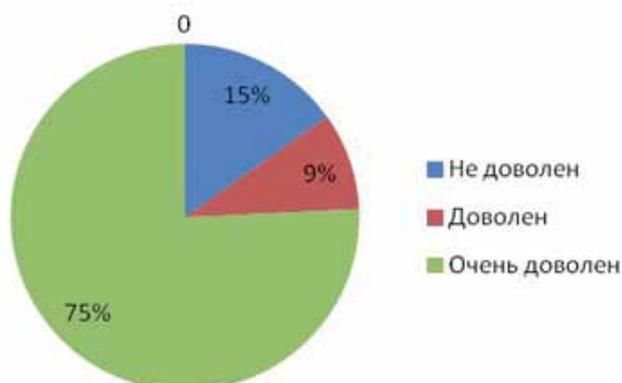


Рисунок 1. Оценка удовлетворенности больных схемой госпитализации на одну ночь

Клинический случай №1

Больная Е., 62 лет, обратилась в КДО «НМИЦ кардиологии» в связи с жалобами на боли давящего характера за грудиной при средних физических нагрузках в течение последнего года. В течение последних 7 лет отмечалось повышение уровня ЛПНП максимально до 5,2 ммоль/л, принимала аторвастатин в дозе 20 мг в сут., бисопролол 5 мг утром. При проведении стресс-ЭХОКГ в амбулаторных условиях - проба положительная (появление зон гипокинеза по переднее - перегородочной стенке, горизонтальные депрессии до 2 мм во II, III, avF отв., V3-V6 отв.). Учитывая наличие клиники стенокардии напряжения в рамках 2 ФК и положительного нагрузочного теста, после полного амбулаторного обследования больная была госпитализирована в стационар «НМИЦ кардиологии». Перед госпитализацией проведена насыщение ацетилсали-

циловой кислотой и клопидогрелем по стандартной схеме. В день госпитализации больной проведена КАГ, выявившая субтотальный стеноз в среднем сегменте ПНА (рисунок 2А), огибающая и правая коронарные артерии - без признаков стенозирования. Было принято решение об одномоментном проведении эндоваскулярного лечения ПНА (ad hoc ЧКВ). В проксимальный сегмент ПНА после преддилатации был имплантирован стент с лекарственным покрытием 3,5x18 мм с оптимальным ангиографическим результатом (рисунок 2Б).

На следующее утро в удовлетворительном состоянии больная была выписана домой. Через сутки явилась на плановый осмотр, состояние оставалось стабильным, жалоб не предъявляла, уровень креатинина крови - 94 мкмоль/л. При заполнении анкеты пациентка отметила самый высокий балл удовлетворенности и выбрала бы подобный подход в дальнейшем в случае необходимости плановой госпитализации для проведения коронарного стентирования.

Клинический случай №2

Больной Д., 74 года, с длительным коронарным анамнезом в виде приступов стенокардии напряжения в 2006 году перенес инфаркт миокарда без зубца Q. Курильщик с многолетним стажем. В 2013 году в «НМИЦ кардиологии» выполнено ЧКВ ПНА со стентированием, установлен стент с лекарственным покрытием 3,5 x 34 мм. В 2014, 2015 гг. - стресс-ЭХОКГ - проба отрицательная, клиники стенокардии не было. С начала 2017 года вновь появление одышки при физической нагрузке, стресс-ЭХОКГ - проба положительная. Постоянно принимал ацетилсалициловую кислоту 75 мг, аторвастатин 40 мг, бисопролол 2,5 мг и зифеноприл 7,5 мг; с 2017 г. возобновил прием клопидогреля 75 мг. В день госпитализации по данным КАГ выявлен стеноз на 70-80 % в проксимальном сегменте огибающей артерии (ОА) (рисунок 3А). Одномоментно было проведено стентирование ОА стентом с лекарственным покрытием 4,0 x 22 мм с хорошим непосредственным результатом (рисунок 3Б). На следующее утро пациент в удовлетворительном состоянии был выписан домой. Через 1 месяц повторно консультирован в «НМИЦ кардиологии», боли ангинозного характера не рецидивировали, одышка не беспокоит.

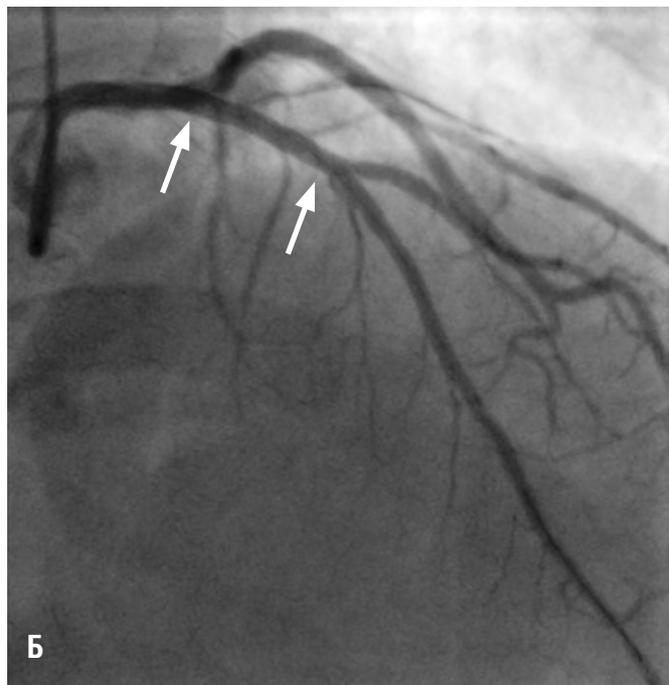
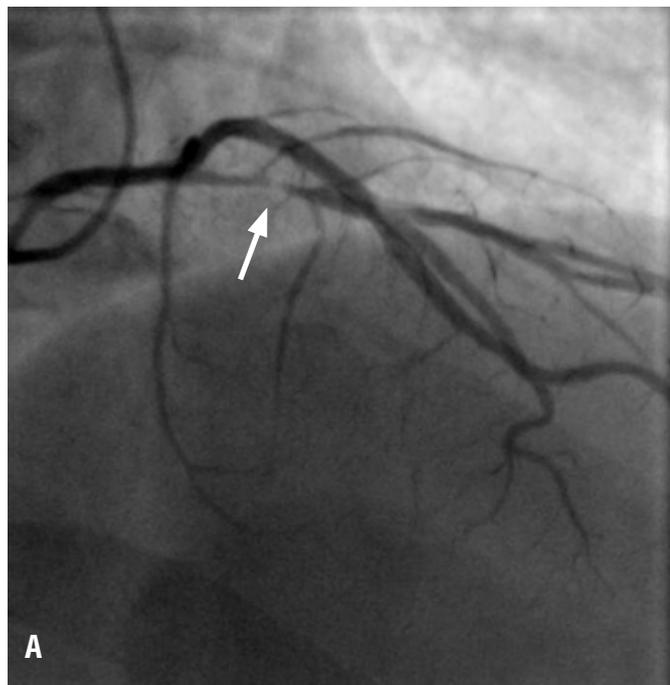


Рисунок 2. Ангиограммы больного Е., 62 лет. Обозначения. А - Исходная ангиограмма левой коронарной артерии, стрелкой указан субтотальный стеноз среднего сегмента ПНА; Б - конечный результат после успешной имплантации стента с лекарственным покрытием 3,5 x 18 мм, остаточный стеноз отсутствует, все 3 ветви, отходящие в области стента проходимы. Стрелками указан стентированный сегмент.

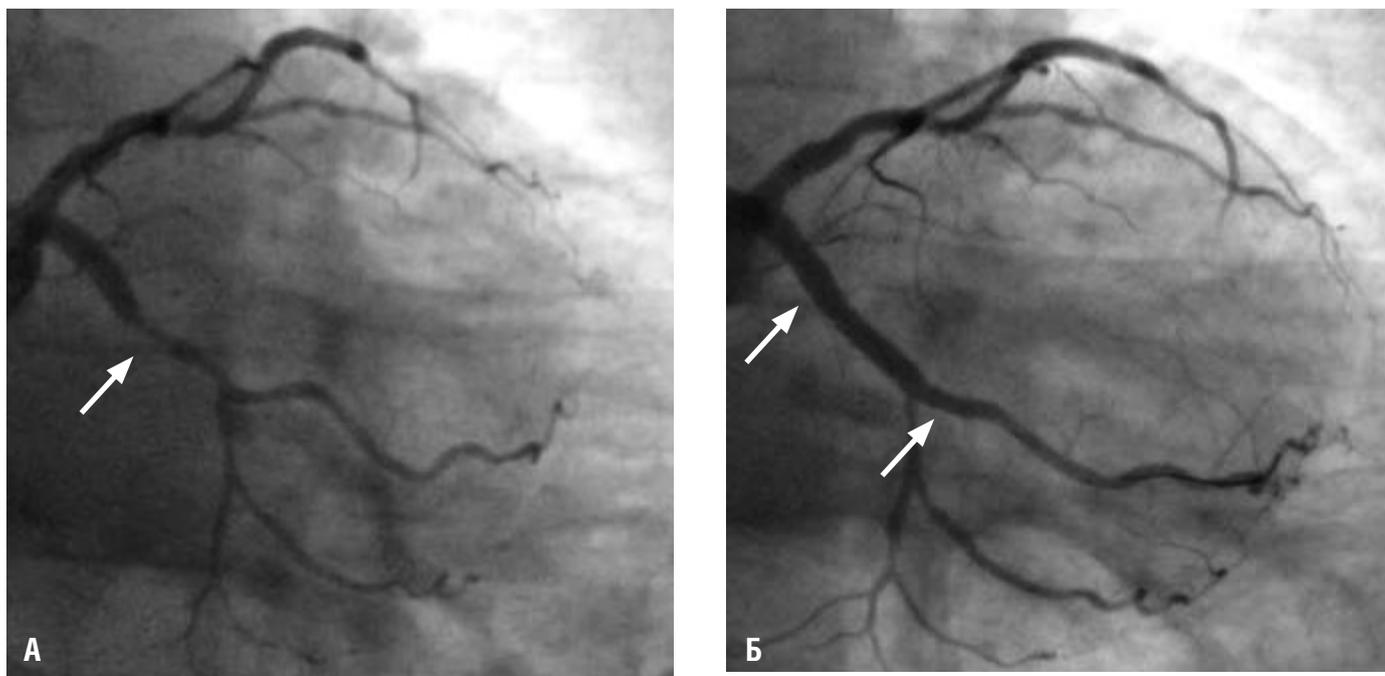


Рисунок 3. Ангиограммы больного Д., 74 лет. Обозначения. А – Исходная ангиограмма левой коронарной артерии, стрелкой указан критический стеноз проксимального сегмента ОА, Б – результат после имплантации стента 4.0x22 мм, остаточный стеноз отсутствует. Стрелкой указан стентированный сегмент.

Обсуждение

Проблема продолжительности пребывания в кардиологическом стационаре больных с разными формами ИБС в условиях дефицита финансирования системы Российского здравоохранения является сложной медико-экономической проблемой, требующей оптимизации подходов к лечению. Однако, сокращение сроков лечения в стационаре должно исходить не из желания сокращения расходов на лечение больного, а из глубокой убежденности в том, что снижение расходов обязательно будет сопровождаться доказательствами полной безопасности выбранного подхода для конкретного больного [15].

Эра современной технологии стентирования с активным внедрением лучевого доступа, накопленный опыт проведения эндоваскулярных вмешательств и предварительный прием пациентом двойной антитромбоцитарной терапии, делает результаты ЧКВ в большинстве случаев предсказуемыми, а процент послеоперационных осложнений – низким, позволяя значительно сокращать сроки госпитализации после проведения ЧКВ до 24 часов [23].

Первые упоминания о возможности сокращения сроков госпитализации после проведения эндоваскулярных вмешательств появились в мировой литературе более 20 лет назад [8,9]. Сегодня, подобный подход используется в странах Европы и США в качестве стратегии выбора, являясь безопасным и экономически выгодным [16-18]. Более того, в последние годы, у ряда пациентов с низким риском развития осложнений и ангиографически простыми стенозами с успехом используется принцип выписки даже в день проведения процедуры ЧКВ [16,17,24-26].

Тем не менее, далеко не каждое поражение коронарной артерии является простым в техническом выполнении ЧКВ и всегда существует определенный риск перипроцедурального повреждения миокарда и подострого тромбоза стента. Применение в прошлом для проведения ЧКВ феморального доступа, создавало предпосылки для развития периферических осложнений и повышало риск кровотечений. Так, в 2006 году в работе Kugelmass AD. et al. [22] было показано, что 9,5% пациентов имеют хотя бы одно осложнение после ЧКВ в первые 24-48 часов после проведения процедуры, что требовало

длительной госпитализации.

Как известно, эра использования лучевого доступа принесла значительное снижение количества осложнений со стороны места пункции и кровотечений [31,32], а применение двойной антитромбоцитарной терапии сводит к минимуму риск развития ишемических событий. Однако, на сегодняшний день, все еще остается актуальным одно из самых грозных осложнений – тромбоз стента, который развивается приблизительно в 0,87 % случаев [20], преимущественно в первые 24 часа после проведения ЧКВ, ассоциируясь с крайне высоким риском смертности [21]. Кроме того, по данным Rao S.V. и соавт. [19], риск возникновения осложнений после ЧКВ, таких как инфаркт миокарда и кровотечение, также сохраняется максимальным в первые 24 часа.

Ретроспективный же анализ после ЧКВ у 69 пациентов, проведенный Trindade и соавт. [30], продемонстрировал безопасность для пациента уже после 6,8 часов наблюдения после ЧКВ и отсутствие осложнений в 30-дневный период. В работе Heyde et al. [12] основные осложнения возникали между 6-ым и 24-ым часом после процедуры, демонстрируя особую важность наблюдения за больным в первые 24 часа, как и было запланировано в нашей работе. Поэтому, стратегия выполнения плановой ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС с выпиской на утро должна быть основана на предварительном тщательном отборе пациентов с технически простыми стенозами коронарных артерий и предполагаемым низким риском осложнений во время и после процедуры.

Создавая алгоритм отбора пациентов для проведения ЧКВ с госпитализацией на одну ночь и формулируя показания и противопоказания для подобного подхода, мы в своей работе четко придерживались вышеуказанной стратегии, включая пациентов, прошедших на амбулаторном этапе тщательный отбор, осуществляемый врачами-кардиологами. Следует отметить, что при разработке алгоритма для проведения ЧКВ с выпиской на следующее утро необходимо выделять две потенциально опасных категории риска:

1. Риск развития ишемических событий, связанный с острым закрытием просвета сосуда. Ряд работ демонстрирует, что развитие этого осложнения регистрируется менее чем у 5 % пациентов в первые 24 часа после ЧКВ, и лишь в небольшом проценте случаев в первые 48 часов после ЧКВ [14,27]. По истечении этого времени, снижение количества ишемических событий снижается экспоненциально [33]. В нашей рабо-

те подобных осложнений не было.

2. Риск возникновения кровотечения ассоциирован с использованием феморального доступа и катетеров 7 и 8 F. В нашей работе в 100% случаев использовался доступ через артерии предплечья и катетер 6 F, что в сочетании с высокой квалификацией специалистов обеспечило отсутствие подобных осложнений.

В мировой клинической практике, проведение ЧКВ с коротким сроком пребывания в стационаре проводится чаще при наличии одно и двухсосудистого поражения коронарного русла. Безусловно, каждый случай уникален и подход в лечении пациента может варьировать. Важным показателем тщательный отбор пациентов на догоспитальном этапе врачом-кардиологом и высокого профессионализма рентгеноэндоваскулярного хирурга является низкий процент осложнений и, косвенным образом, процент больных, которым требуется пролонгация госпитализации. В нашей работе процент осложнений как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и периферических осложнений был крайне низкий и составил 0,5% и 2,0%, соответственно. Процент же больных, которым требуется пролонгация госпитализации, по данным мировой литературы, не превышает 10% [27]. В нашей работе он был значительно ниже и составил 2%. По данным других исследований основной причиной пролонгации госпитализации являлась необходимость перехода на феморальный доступ и сложности во время имплантации стентов [28]. В нашей работе все ЧКВ были проведены с использованием доступов через артерии предплечья, перехода на феморальный доступ не было.

Важнейшим критерием безопасности явилось отсутствие осложнений после выписки больных домой и во время проспективного наблюдения в течение 1 месяца.

При оценке по десятибалльной шкале 155 (76%) больных выбрали самый высокий балл и предпочли бы подобный подход в дальнейшем в случае необходимости повторного лечения. Кроме того, согласно консенсусу SCAI 2016 г. [29], всех пациентов после проведения ЧКВ необходимо обеспечить детальной информацией о проведенной процедуре. В нашей работе были разработаны специальные унифицированные формы, содержащие подробную информацию о проведенном эндоваскулярном вмешательстве, необходимости соблюдения режима, возможных осложнениях после процедуры, а также контакты врача-кардиолога и рентгеноэндоваскулярного хирурга.

Несмотря на большое количество зарубежных исследований в этой области [16-18], в нашей стране нет опыта эндоваскулярного лечения коронарных артерий с госпитализацией на одну ночь. Отсутствие данных о безопасности и клинико-экономической эффективности проведения подобных эндоваскулярных вмешательств диктовало необходимость исследований в этом направлении. В настоящем небольшом исследовании впервые в России было показано, что проведение эндоваскулярного лечения коронарных артерий с госпитализацией больных на одну ночь и последующей выпиской домой является безопасной и эффективной процедурой. Основной задачей нашего исследования, в первую очередь, являлась оценка безопасности ранней выписки больных после проведения ЧКВ. Тщательный отбор больных на амбулаторном этапе с формированием группы низкого риска по развитию осложнений, позволил успешно завершить ЧКВ в 99% случаев (у 203 из 204 больных). Создавая стратегию короткой программы госпитализации больных для проведения ЧКВ («на одну ночь») в качестве пилотного проекта в нашей стране, решение о возможности включения больного принималось командой врачей: кардиологов и рентгеноэндоваскулярных хирургов. А тщательно разработанные критерии исключения пациентов из программы обусловили низкий процент осложнений.

Заключение

Проведение эндоваскулярного лечения коронарных артерий с госпитализацией на одну ночь у тщательно отобранной

категории больных со стабильным течением ИБС, является безопасным, с низкой частотой осложнений и высоким уровнем удовлетворенности больных. Накопление дополнительного опыта позволит с большей достоверностью оценить безопасность и эффективность выбранного подхода.

Приложение 1.

1. Насколько Вы довольны короткими сроками пребывания в стационаре? (0-не доволен/не довольна, 9-очень доволен/довольна)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

2. Если будет необходимость выбрать повторно, Вы бы выбрали госпитализацию с коротким койко-днем?

1. Короткий койко-день
2. Классическая госпитализация (5-8 дней)

3. Насколько психологически комфортной оказалась для Вас ранняя выписка? (0-не комфортна: беспокоился/беспокоилась о своем состоянии, 9-очень комфортно)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

4. Важным ли фактором оказалась круглосуточная связь с врачом по телефону? (0-очень важна, 9-не имела значение)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

5. Удобно ли Вам было обследоваться амбулаторно перед проведением процедуры? (0-очень неудобно, 9-полностью удобно)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование «Перспектива», часть I. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010;6:47-56 / Bubnova MG, Aronov DM, Oganov RG Clinical characteristics and general approaches to the treatment of patients with stable angina pectoris in real practice. Russian research "Perspective", part I. Cardiovascular therapy and prevention 2010; 6: 47-56.
2. Hilder F.J., Javier R.D., Ramaswamy K, Samet P. Pseudocomplications of cardiac catheterization. Chest 1973;63:15-17.
3. Kennedy J.W. and the Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography. Mortality related to cardiac catheterization and angiography. Cathet Cardiovasc Diagn 1982;8:323-340.
4. Judkins M.P. Percutaneous transfemoral selective coronary arteriography. Radiol Clin North Am 1968; 6:467-492.
5. Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. Cathet Cardiovasc Diagn 1989;16:3-7.
6. Aptekar E, Dupouy P, Chabane - Chaouch M, et al. Percutaneous transulnar artery approach for diagnostic and therapeutic coronary intervention. J.Invasive. Cardiol.2005;17:312-317.
7. Knebel A.V., Cardoso C., Correa L, et al. Safety and feasibility transulnar cardiac catheterization. Tex. Heart Inst. J. 2008;35(3):268-72.

8. Cooper C.J., El - Shiekh R.A., Cohen D.J., et al. Effect of transradial access on quality of life and cost of cardiac catheterization: a randomized comparison. *Am Heart J* 1999;138:430-6.
9. Skinner J.S., Adams P.C. Outpatient cardiac catheterization. *Int J Cardiol* 1996;53:209-219.
10. Ziakas A.A., Klinke B.P., Mildenerger C.R., et al. Safety of same day discharge radial percutaneous coronary intervention: a retrospective study. *American Heart Journal* 2003;146:699-704.
11. Slagboom T, Kiemeneij F, Laarman J.G., et al. Actual results of the OUTCLAS pilot study. *Catheter Cardiovasc Intervent* 2001;53:204-8.
12. Heyde G.S., Koch K.T., De Winter R.J., et al. Randomized trial comparing same-day discharge with overnight hospital stay after percutaneous coronary intervention. Results of the elective PCI in outpatient study (EPOS). *Circulation* 2007;115 (17):2299-2306.
13. Fajadet J, Morice M.C., Bode C, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus- eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial. *Circulation* 2005;111 (8):1040-4.
14. Steg P.G., James S.K. et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), ESC Guidelines for the management of acute myocardial ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
15. Аронов Д.М. «Проблема приверженности пребывания в стационаре больных острым инфарктом миокарда». *Кардиология*, 2010, №4 / Aronov D.M. "The problem of adherence to hospital stay of patients with acute myocardial infarction." *Cardiology*, 2010, №4.
16. Abdelaal E, Rao S.V., Gilchrist I.C., et al. Same-day Discharge compared with overnight hospitalization after uncomplicated percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JACC: Cardiovasc Interv.* 2013;6 (2):99-112.
17. Ziakas A.A., Klinke B.P., Fretz E., et al. Same-day discharge is preferred by the majority of the patients undergoing radial PCI. *J Invasive Cardiol* 2004;16 (10):562-565.
18. Francisco O. Nascimento, Andres M. Pineda, A.Benjo, et al. Same day discharge or overnight stay after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2014; 26(5):204-208.
19. Rao S.V, Ohman E.M. Anticoagulant therapy for percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(1):80-88.
20. Roy P., Torguson R., Okabe T. et al. Comparison between sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in complex patient and lesions subsets. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2007; 70: 2:167-72.
21. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293:2126-2130.
22. Kugelmass A.D., Kohan D.J., Brown P.P., et al. Hospital Resources consumed in treating complications associated with percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2006;97(3):322-327.
23. Rao S.V., Kaltenbach L.A, Weintraub W.S, et al. Prevalence and outcomes of same-day discharge after elective percutaneous coronary intervention among older patients. *JAMA* 2011;306(13):1461-1467.
24. Bottner R.K, Blankenship J.C, Klein L.W: International Committee of the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Current usage and attitudes among interventional cardiologists regarding the performance of percutaneous coronary intervention (PCI) in the outpatient setting. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005; 66(3):455-61.
25. Mixon T.A, Dehmer G.J. Drive-through angioplasty: is it safe or necessary? *Circulation* 2006 ;114(24):2578-80.
26. Sheldon MW, Grines CL. Can percutaneous coronary intervention be performed safely as an outpatient procedure? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4(10):534-5.
27. Bertrand O.F, De Larochelliere R, Rodes-Gabau J, et al. Transradial Stenting of Coronary Arteries Study Investigators. A randomized study comparing same-day home discharge and abciximab bolus only to overnight hospitalization and abciximab bolus and infusion after transradial coronary stent implantation. *Circulation.* 2006; 114(24):2636-43.
28. Conejo F., Ribeiro H.B., Spadaro A.G., et al. Safety and predictors of same day discharge after elective percutaneous coronary intervention *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2015;23(1): 42-47.
29. Chambers C.E., Dehmer G.J., Cox D.A. et al. Society for Cardiovascular American College of Cardiology Foundation. Defining the length of stay following percutaneous coronary intervention: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73 (7):847-858.
30. Trindade L.F, Pozetti A.H.G, Osti A.V.G, et al. Desfechos clinicos em 30 dias dos pacientes submetidos a intervencao coronaria percutanea eletiva com alta no mesmo dia. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2012; 20(4):398-402.
31. Peterson E.D, Dai D, DeLong E.R, et al. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: Results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1923-1932.
32. Agostoni P, Biondi - Zoccai G.G, de Benedictis M. L., et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; Systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:349-356.
33. Koch K.T., Piek J.J., Prins M.H., et al. Triage of patients for short-term observation after elective coronary angioplasty. *Heart* 2000;83:557-563.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ И АСИНХРОНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ОБОИХ ЖЕЛУДОЧКОВ, ОСЛОЖНЕННЫМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ

Бейшенкулов М.Т., Чазымова З.М., Калиев К.Р., Токтосунова А.К., Абдурашидова Т.Ш.

Национальный Центр Кардиологии и Терапии им. академика М. Миррахимова

LEFT VENTRICLE REMODELING AND ASYNCHRONY IN PATIENTS WITH COMBINED MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED BY HYPOTENSION

Beishenkulov M.T., Chazymova Z.M., Kaliev K.R., Toktosunova A.K., Abdurashidova T.Sh.

National Center of Cardiology and Internal Medicine named by academician Mirrachimov M.M

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), межжелудочковую (МЖА) и внутрижелудочковую асинхронии (ВЖА) при сочетанном инфаркте миокарда (ИМ) нижней стенки ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) со стабильной и нестабильной гемодинамикой.

Материал и методы: в проспективное исследование длительностью 1 месяц были включены 56 больных первичным нижним ИМ ЛЖ в сочетании с ИМ ПЖ. Больные разделены на 2 группы: 1 группа – больные ИМ нижней стенки ЛЖ и ПЖ со стабильной гемодинамикой (n=29); 2 группа – больные ИМ нижней стенки ЛЖ и ПЖ с артериальной гипотонией в раннем периоде (n=27). Электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ) проводились всем пациентам при поступлении, на 3, 30 дни после ИМ.

Результаты: на 3 сутки заболевания в 1-й группе дисфункция ЛЖ и ПЖ были выражены в меньшей степени, чем во 2-й группе. Так КДО ЛЖ был 134,8±3,0 мл3 в 1-й и 152,5±2,27 мл3 во 2-й группах (p<0,0001), КДП ПЖ 29,21±1,6 см2 и 33,44±1,32 см2 (p<0,05) соответственно. К 30 суткам произошло ухудшение систолической функции ЛЖ в обеих группах – ФВ ЛЖ в 1-й группе уменьшилась с 49,3±2,6% до 46,4±2,7% (p<0,05), а во 2-й с 47,7±2,24% до 44,6±2,64% (p<0,05) соответственно. Интересно, что на фоне этих изменений функция ПЖ улучшилась, причем у больных с артериальной гипотонией даже в большей степени, чем без нее. Так, TAPSE в 1-й группе увеличилось с 15,2±1,6 мм до 16,6±1,2 мм (p<0,001), а во 2-й – с 10,1±1,7 мм до 13,1±1,2 мм (p<0,05).

Заключение: при ИМ нижней стенки ЛЖ с вовлечением ПЖ и, осложненном кратковременной артериальной гипотонией, функции ЛЖ и ПЖ страдают в большей степени, чем при неосложненном течении, что было вполне ожидаемо. При динамическом наблюдении на фоне консервативной терапии было выявлено, что дисфункция ЛЖ нарастала, а функция ПЖ улучшилась в обеих группах, несмотря на течение ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда правого желудочка, эхокардиография, ремоделирование левого желудочка, диастолическая функция, межжелудочковая и внутрижелудочковая асинхрония

SUMMARY

Aim: to research the left ventricle (LV) remodeling, interventricular and intraventricular asynchrony in combined inferior myocardial infarction (MI) and right ventricle (RV) myocardial infarction with stable and unstable hemodynamics.

Material and methods: There were included 56 patients with the first inferior myocardial infarction of LV combined with right ventricle MI to 1 monthly prospective research. Patients were separated into 2 groups: the 1st group – patients with inferior LV and RV MI with stable hemodynamics (n=29); the 2nd group – patients with inferior LV and RV MI and arterial hypotension in early period (n=27). Electrocardiography (ECG) and echocardiography (EchoCG) were done to all patients on the 1st, 3rd and 30th days after MI.

Results: On the 3rd day the LV and RV dysfunction was less pronounced in the 1st group than in the 2nd. Thus EDV LV was 134.8±3.0 ml3 in the 1st and 152.5±2.27 ml3 the 2nd group (p<0.0001), EDS RV 29.21±1.6 sm2 and 33.44±1.32 sm2 (p<0.05) resp. It was decrease in LV systolic function in two groups to the 30th day – EF LV decreased in the 1st group from 49.3±2.6% till 46.4±2.7% (p<0.05), and from 47.7±2.24% till 44.6±2.64% (p<0.05) resp. It's interesting, that against the background of these changes the function of RV improved, and in the patients with arterial hypotension it was more noticeable than without hypotension. Thus, TAPSE in the 1st group increased from 15.2±1.6 mm till 16.6±1.2 mm (p<0.001), and in the 2nd – from 10.1±1.7 mm till 13.1±1.2 mm (p<0.05).

Conclusion: in inferior LV MI and RV MI, complicated by short time arterial hypotension, the function of LV and RV suffers more than in uncomplicated MI, and it was expected. In dynamic observation using the conservative therapy, it was detected that LV dysfunction increased, but the RV function become better in all groups, it was unexpectedly.

Keywords: right ventricle myocardial infarction, echocardiography, left ventricle remodeling, diastolic function, inter- and intraventricular asynchrony

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

| | |
|--|--|
| Бейшенкулов Медет Таштанович | д.м.н., профессор, заведующий отделением urgentной кардиологии и реанимации НЦКиТ им. Академика М.М. Миррахимова, Кыргызстан, 720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо 3. Тел.: 0702-23-22-44. E-mail: medettb62@gmail.com. |
| Калиев Каныбек Рысбекович | научный сотрудник отделения urgentной кардиологии и реанимации НЦКиТ им. Академика М.М. Миррахимова, Кыргызстан, 720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо 3. Тел.: 0555-09-77-74. E-mail: dissmed@gmail.com. |
| Токтосунова Айпери Камильевна | младший научный сотрудник отделения urgentной кардиологии и реанимации НЦКиТ им. Академика М.М. Миррахимова, Кыргызстан, 720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо 3. Тел.: 00550-91-79-10. E-mail: aiperi1771@mail.ru. |
| Абдурашидова Тамила Шамильевна | младший научный сотрудник отделения urgentной кардиологии и реанимации НЦКиТ им. Академика М.М. Миррахимова, Кыргызстан, 720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо 3. Тел.: 0700-30-12-90. E-mail: tamilf3012@gmail.com. |
| Ответственные за связь с редакцией: Чазымова Залина Магомедовна | научный сотрудник отделения urgentной кардиологии и реанимации НЦКиТ им. Академика М.М. Миррахимова, Кыргызстан, 720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо 3. Тел.: 0555-77-88-80; 62-56-82. E-mail: chzalina88@gmail.com; urgcard@gmail.com. |

Введение

Проблема острого инфаркта миокарда остается одной из наиболее актуальных в современной кардиологии. В отличие от длительного исторического интереса к инфаркту левого желудочка (ЛЖ), клинические исследования инфаркта миокарда правого желудочка (ПЖ) впервые начаты с 1974 года [1]. Инфаркт миокарда ПЖ обычно ассоциируется с инфарктом миокарда нижней стенки ЛЖ от 24 до 50% случаев [2,3,4] и практически не существует изолированно [2]. Клинические проявления инфаркта ПЖ варьируют в широких пределах, от полного их отсутствия до гемодинамически тяжелой гипотензии, вплоть до кардиогенного шока [3]. Согласно литературным данным от 25 до 50% инфарктов ПЖ являются гемодинамически значимыми [4,5]. При наличии кардиогенного шока на фоне ИМ ПЖ летальность может достигать до 60%. Известно, что развитие ИМ сопровождается нарушением синхронности сокращения различных отделов ЛЖ, камер сердца, дезадаптивным ремоделированием левого и правого желудочков. Изменения структуры стенки желудочков, объемов и формы (геометрии) камер сердца часто предшествуют клиническому проявлению синдрома сердечной недостаточности (СН), являются предвестниками декомпенсации сердечной деятельности и отрицательно влияют на качество жизни и выживаемость больных [6,7].

Целью нашего исследования явилось изучение ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), меж- и внутривентрикулярной асинхронии при сочетании инфаркте миокарда (ИМ) нижней стенки ЛЖ и ПЖ, с транзиторной артериальной гипотонией.

Материалы и методы

В период с января 2014г. по февраль 2015г. проспективно обследовано 56 пациентов с первичным ИМ нижней стенки левого желудочка и правого желудочка. Все пациенты, включенные в исследование, были мужского пола, сопоставимы по возрасту и факторам риска коронарной болезни сердца (таблица 1).

Острый ИМ нижней стенки ЛЖ и ПЖ диагностировали в соответствии с общепринятыми критериями Европейского общества кардиологов (ЕОК). Наличие артериальной гипотонии диагностировали при снижении систолического артериального давления длительностью до 30 минут в пределах 80-90мм.рт.ст. при отсутствии клинических признаков гипоперфузии.

Критерии включения в исследование:

- Острый ИМ нижней стенки ЛЖ и ПЖ
- Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- Кардиогенный шок
- Больные с постинфарктным кардиосклерозом, ишемической кардиопатией
- Больные с предшествующей хронической сердечной недостаточностью
- Гипертрофия левого предсердия (ЛП), ЛЖ, правого предсердия (ПП), ПЖ
- Блокада левой ножки пучка Гиса
- Блокада правой ножки пучка Гиса
- Сопутствующие тяжелые заболевания печени, почек, сахарный диабет
- Врожденные или приобретенные пороки сердца
- Атриовентрикулярные блокады I, II, III степеней хронические.

Таблица 1. Характеристика больных включенных в исследование

| Показатели | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=27) |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|
| Возраст, годы | 55,32±6,69 | 55,29±2,21 |
| Систолическое АД, мм. рт. ст. | 105,16±8,2 | 90,35±7,52* |
| Диастолическое АД, мм. рт. ст. | 67,26±8,03 | 58,71±6,7* |
| Рост, см | 170,84±4,02 | 172,14±6,28 |
| Вес, кг | 77,79±5,23 | 79,43±6,39 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 4,82±0,42 | 4,80±0,49 |

Примечание: * - $p < 0,001$ достоверность различий между сравниваемыми группам, АД-артериальное давление

В зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипотонии больные были разделены на две группы. В 1-ю группу были включены больные с ИМ нижней стенки ЛЖ и ПЖ без артериальной гипотонии (n=29), а во 2-ю группу – больные с ИМ нижней стенки ЛЖ и ПЖ, осложненные артериальной гипотонией (n=27). Группы больных по возрасту, сопутствующей патологии были сопоставимы.

Лечение. Все пациенты получали тромболитическую терапию (стрептокиназа 1,5 млн в/в капельно за 30 минут на догоспитальном этапе), ацетилсалициловую кислоту (250мг однократно на догоспитальном этапе, затем по 100 мг в сутки), клопидогрел (первая доза 300 мг, затем по 75 мг в сутки), гепарин (по 7,5 тыс Ед 2 раза п/к - 5 дней), бисопролол (начальная доза 1,25 мг/сут, затем увеличение дозы до 2,5 мг/сут), статины (аторвастатин 80мг/сутки), эналаприл (до 20 мг/сут). Больные второй группы получали симпатомиметики (дофамин 2-20 мкг/кг/мин внутривенно капельно), после стабилизации гемодинамики в лечении подключались бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензин превращающего фермента под контролем гемодинамики.

Методы исследования

ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях, а также в RV3-RV4.

Эхокардиография. Анализировались следующие показатели: переднезадний размер левого предсердия (ЛП, см) в диастолу; конечный диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ, см); конечный систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ, см); конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ, мл³); конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ, мл³); фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ, %) (по Симпсону с использованием режима bi-plane); конечно-диастолическая площадь ПЖ (КДП ПЖ, см²); конечно-систолическая площадь ПЖ (КСП ПЖ, см²); фракция изменения площади ПЖ (ФИП ПЖ, %), рассчитанная по формуле: КДП-КСП/КДПх100%; TAPSE (систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, мм). Группы были сопоставимы по степени выраженности и объему нарушений локальной сократимости. У больных обеих групп отмечался гипокинез базального ниже-перегородочного (3), базального нижнего (4), среднего ниже-перегородочного (9), среднего нижнего (10), верхушечного нижнего (15) сегментов ЛЖ; передней, боковой и нижней свободных стенок ПЖ.

Оценку ремоделирования ЛЖ производили путем расчета геометрических показателей: индекс сферичности систо-

лический (ИС с, ед), вычисленный по формуле: $ИС\ с = КСР\ ЛЖ/Нс$, где Нс - высота ЛЖ в систолу; индекс сферичности диастолический (ИС д, ед), рассчитанный по формуле: $ИС\ д = КДР\ ЛЖ/Нд$, где Нд - высота ЛЖ в диастолу; миокардиальный стресс диастолический (МСд, г/см²), рассчитанный по формуле: $МСд = 0,334 \times АДд \times КДР/ТЗСЛЖд \times (1 + (ТЗСЛЖд/КДР))$ [8]; относительная толщина межжелудочковой перегородки (ОТ МЖП, см), рассчитанная по формуле: $ОТ\ МЖП = 2 \times ТМЖПд/КДР\ ЛЖ$; относительная толщина ЗСЛЖ (ОТ ЗСЛЖ, см), рассчитанная по формуле: $ОТ\ ЗСЛЖ = 2 \times Т\ ЗСЛЖд/КДР\ ЛЖ$; относительная толщина стенок ЛЖ (2Н/Д) по А. Canauetal (1992): $2Н/Д = (Т\ ЗСЛЖд + Т\ МЖПд)/КДР\ ЛЖ$; конечно - диастолическое давление ЛЖ (КДД ЛЖ, мм. рт. ст), $КДД = 1,06 + 15,15 \times Ai/Ei$, где Ei, см² - интегральная скорость E; Ai, см² - интегральная скорость A [9,10].

С целью дифференциации нормального и псевдонормального типов трансмитрального кровотока, использовали пробу Вальсальвы. В результате которой, происходило уменьшение венозного возврата к сердцу, что переводило псевдонормальный тип трансмитрального кровотока в тип замедленной релаксации (отношение E/A >1 до пробы трансформируется на высоте пробы Вальсальвы в E/A <1).

Определение глобальной внутрижелудочковой асинхронии (ГВЖА) и межжелудочковой асинхронии (МЖА) (Fabian Knebel, Rona Katharine Reibis et. al. 2004). Глобальную внутрижелудочковую асинхронию (ГВЖА) оценивали в М - модальном режиме как временную разницу между максимальным сокращением МЖП и ЗСЛЖ. Межжелудочковую асинхронию (МЖА) рассчитывали в доплеровском режиме как разницу интервалов предизгнания между аортальным потоком (от Q на ЭКГ до начала аортального потока) и легочным потоком (от Q на ЭКГ до начала легочного потока) [11].

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы SPSS. Межгрупповые переменные, были проанализированы с использованием Independent-Samples T- теста (тест Колмогорова-Смирнова) с определением достоверности различий. Внутригрупповые переменные были подвержены Paired- Samples T- тесту с определением достоверности различий. Данные представлены в виде нормального распределения среднего арифметического и стандартного отклонения. Уровнем статистической значимости был принят p<0,05.

Результаты исследования

Постинфарктное ремоделирование имеет свои особенности, обусловленные тем, что ИМ представляет собой сочета-

Таблица 2. Показатели систолической функции ЛЖ и ПЖ у больных ИМ

| Параметр | 1 группа(n=29) | | 2 группа(n=27) | |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | 3 сут | 30 сут | 3 сут | 30 сут |
| ЛП, см | 3,22±0,18 | 3,5±0,09(***) | 3,23±0,11 | 3,37±0,10(***) |
| КДР ЛЖ, см | 5,1±0,29 | 5,4±0,1(*) | 5,9±0,23* | 5,8±0,14* |
| КСР ЛЖ, см | 3,5±0,16 | 3,52±0,1 | 4,1±0,19* | 4,1±0,1*** |
| КДО ЛЖ, мл3 | 134,8±3,0 | 140,3±3,2(***) | 152,5±2,27*** | 153,2±4,1* |
| КСО ЛЖ, мл3 | 68,3±4,3 | 76,4±4,2(***) | 79,73±4,02*** | 86,5±3,8*(***) |
| ФВ ЛЖ, % | 49,3±2,6 | 46,4±2,7(***) | 47,7±2,24 | 44,6±2,64(***) |
| КДП ПЖ, см± | 29,21±1,6 | 25,1±2,2 (**) | 33,44±1,32* | 31,4±2,0* (***) |
| КСП ПЖ, см± | 18,6±1,2 | 14,4±1,9(***) | 23,1±1,6* | 19,8±2,0*(***) |
| ФИП ПЖ, % | 36,3±2,1 | 42,6±4,1(***) | 30,8±1,6* | 37,0±5,1 (***) |
| TAPSE (ЭТК), мм | 15,2±1,6 | 16,6±1,2(**) | 10,1±1,7* | 13,1±1,2*(**) |

Примечание: * p ±0,05; ** p ±0,001; *** p ±0,0001 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе.

(*) p ±0,05; (**) p ±0,001; (***) p ±0,0001 по сравнению с аналогичным значением внутри группы

ЛП- левое предсердие; КДР ЛЖ- конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ- конечный систолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ- конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ- конечный систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ- фракция выброса левого желудочка; КДП ПЖ- конечно-диастолическая площадь правого желудочка; КСП ПЖ- конечно-систолическая площадь правого желудочка; ФИП ПЖ- фракция изменения площади правого желудочка; TAPSE (ЭТК)- экскурсия трикуспидального кольца

ние различных патогенетических механизмов: растяжение и увеличение зоны инфарктированной ткани приводит к возрастанию объема ЛЖ, при параллельном воздействии объемной перегрузки и повышенном давлении на неинфарктированные участки миокарда [12,13,14,15,16,17,18, 19,20,21]. По степени выраженности этих процессов можно прогнозировать развитие хронической СН в постинфарктном периоде, а значит и выживаемость больных.

Анализ результатов ЭХОКГ на 3 сутки заболевания показал, что у больных с сочетанным ИМ с нестабильной гемодинамикой отмечались более выраженные признаки систолической дисфункции как ЛЖ, так и ПЖ, данные представлены в табл. 2. Так КДО ЛЖ и КСО ЛЖ у больных 2 гр. были больше чем больных 1 гр. ($p < 0,0001$). Размеры ПЖ у больных 2гр. заметно превышали показатели 1 гр. ($p < 0,05$), что сопровождалось более низким уровнем ФИП ПЖ у больных 2 гр. ($p < 0,05$), данный факт подтвержден показателем TAPSE у больных 2 гр. ($p < 0,05$).

В динамике на 30-е сутки от начала заболевания, выявлено достоверное увеличение конечно-систолического объема ЛЖ у

больных 2 гр. ($p < 0,035$), конечно-диастолический объем ЛЖ у больных 2 группы фактически не изменился. Отмечалось заметное снижение ФВ ЛЖ у больных обеих групп ($p < 0,0001$). Прослеживалась положительная динамика в восстановлении систолической функции ПЖ у больных обеих групп (таблица 2).

На 3 сутки заболевания зафиксировано значимое увеличение диастолического ИС у больных 2 гр. ($p < 0,007$). У больных ИМ с нестабильной гемодинамикой на 30 сутки заболевания отмечалось увеличение диастолического и систолического ИС. Разницы между группами по толщине МЖП и ЗСЛЖ не наблюдалось. Конечно-диастолическое давление значительно выше у больных 2 гр на 3 сутки от начала ИМ ($p < 0,0001$). В динамике к 30 суткам данный показатель почти сравнялся между группами (таблица 3).

Межжелудочковое взаимодействие и взаимовлияние, а также межжелудочковый асинхронизм, один из ключевых моментов формирования насосной и сократительной дисфункции миокарда практически при всех сердечно-сосудистых заболеваниях. Понимание механизмов формирования и изме-

Таблица 3. Показатели ремоделирования ЛЖ у больных ИМ

| Параметр | 1 группа(n=29) | | 2 группа(n=27) | |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|
| | 3 сут | 30 сут | 3 сут | 30 сут |
| МЖП, см | 0,97±0,03 | 0,94±0,07(*) | 0,97±0,03 | 0,96±0,06 |
| ЗСЛЖд, см | 0,88±0,03 | 1,0±0,20(*) | 0,89±0,03 | 0,91±0,2(*) |
| ИСд, ед | 0,51±0,02 | 0,57±0,04(**) | 0,59±0,02** | 0,61±0,04(**) |
| ИСс, ед | 0,50±0,02 | 0,52±0,04(**) | 0,51±0,03 | 0,54±0,04(**) |
| 2Н/Д, ед | 0,36±0,02 | 0,35±0,02 | 0,31±0,02 | 0,32±0,02 |
| МСд, г/см ² | 153,3±12,5 | 162,72±14,9(*) | 139,78±14,2* | 174,02±13,2* (**) |
| Отмжп, см | 0,29±0,02 | 0,33±0,03(**) | 0,33±0,02** | 0,32±0,03 |
| Отзслж, см | 0,29±0,02 | 0,32±0,02 (**) | 0,32±0,01*** | 0,34±0,02(**) |
| КДД, мм рт.ст. | 14,12±0,45 | 13,2±0,55 | 18,25±0,5*** | 14,2±0,45 (**) |

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$ по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе
(*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,001$; (***) $p < 0,0001$ по сравнению с аналогичным значением внутри группы
МЖП- межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖд- задняя стенка левого желудочка в диастолу; ИСд- индекс сферичности диастолический;
ИСс- индекс сферичности систолический; 2Н/Д- относительная толщина стенок левого желудочка; МСд- миокардиальный стресс диастолический; Отмжп- относительная толщина межжелудочковой перегородки; Отзслж- относительная толщина задней стенки левого желудочка;
КДД- конечно - диастолическое давление; МЖА- межжелудочковая асинхрония

Таблица 4. Показатели диастолической функции и асинхронии ЛЖ и ПЖ у больных ИМ

| Параметр | 1 группа(n=29) | | 2 группа(n=27) | |
|-------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | 3 сут | 30 сут | 3 сут | 30 сут |
| МЖА, мс | 37,4±4,2 | 40,1±4,0(*) | 46,1±3,7*** | 43,1±4,1**(*) |
| ГВЖА, мс | 98,55±12,4 | 106,9±14,2(*) | 142,6±12,4* | 152,4±14,2*(**) |
| Елж, см/с | 52,6±2,4 | 55,3±2,1(**) | 44,5±2,8* | 46,4±2,3*(**) |
| Алж, см/с | 61,3±2,2 | 62,1±2,2 | 68,2±2,4* | 69,2±2,4* |
| Е/Алж, ед | 0,85±0,03 | 0,89±0,04(**) | 0,65±0,03*** | 0,67±0,03*(*) |
| ДТ Е лж, мс | 215,4±9,2 | 210,2±5,6 (**) | 223,86±7,6 | 228,6±6,2* |
| Епж, см/с | 41,2±3,2 | 42,2±3,2 | 37,79±3,1 | 38,5±3,28 |
| Апж, см/с | 60,1±3,4 | 52,2±3,4(**) | 62,9±4,01 | 49,5±3,6(**) |
| Е/Апж, ед | 0,68±0,04 | 0,8±0,05 | 0,60±0,04 | 0,77±0,04 |
| ЕТпж, мс | 284,3±3,1 | 230,2±7,6(**) | 299,5±3,2* | 242,5±6,8 (**) |

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$ по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе
МЖА- межжелудочковая асинхрония; ГВЖА- глобальная внутривентрикулярная асинхрония; Елж- максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка; Алж- максимальная скорость позднего наполнения левого желудочка; Е/Алж- соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка; ДТ Е лж- время замедления раннего наполнения левого желудочка; Епж- максимальная скорость раннего наполнения правого желудочка; Апж- максимальная скорость позднего наполнения правого желудочка; Е/А- соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения правого желудочка; ЕТпж- время выброса из правого желудочка в легочную артерию

нения межкамерных взаимодействий является важной задачей оценки процессов развития СН. Именно нарастающая временная асинхрония между желудочками чаще всего приводит к дисфункции ЛЖ (ФВ снижается, падает УО), при дисфункции ПЖ этот каскад менее выражен. Электрическая и электро-механическая внутри- и межжелудочковая асинхрония - атрибут СН, оба этих компонента свойственны таким больным и локальные нарушения внутрижелудочковой синхронности являются ранними маркерами СН [22, 23,24,25,26]. Задержка проведения импульса связана с изменением структуры ткани, в результате возникшая асинхронность, требует значительных затрат коронарного резерва [27]. Данный процесс сопровождается напряжением и растяжением стенок ЛЖ, приводя к нарушению сегментарной сократимости и кинетики миокарда.

Как показали полученные результаты, у больных 2 группы на 30 суток зафиксировано достоверное увеличение как глобальной внутрижелудочковой асинхронии (ГВЖА) так и межжелудочковой асинхронии (МЖА). Так МЖА у больных 1 гр. $37,4 \pm 4,2$ мс против $46,1 \pm 3,7$ мс у больных 2 гр. ($p < 0,0001$), ГВЖА у больных 1 гр. $98,55 \pm 12,4$ мс против $142,6 \pm 12,4$ мс ($p < 0,015$), данные в табл. 4. К 30 суткам от начала заболевания зафиксировано увеличение ГВЖА у больных обеих групп, но в большей степени у больных 2 гр. ($p < 0,05$).

В дебюте заболевания диастолическая функция ЛЖ нарушена в большей степени у больных 2 гр., так отношение Е/А ЛЖ $0,65 \pm 0,03$ против $0,85 \pm 0,03$ ($p < 0,0001$) у больных 1 гр. Диастолическая функция ПЖ нарушена одинаково в обеих группах. К 30 суткам заболевания зафиксировано сохранение нарушения диастолической функции ЛЖ больше у больных 2 гр., так Е/А 2 гр. $0,67 \pm 0,03$ против $0,89 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Диастолическая функция ПЖ к 30 суткам несколько улучшилась (таблица 4).

У больных 1 гр на 30 сут заболевания в 31% случаев ($n=9$) выявлена более выраженная степень диастолической дисфункции ЛЖ в виде рестриктивного ($n=4$) и псевдонормального ($n=5$) типов диастолической функции, при этом диастолическая функция ЛЖ нормализовалась у 20% ($n=6$), а у 49% ($n=14$) пациентов сохранялись нарушения релаксации. У больных 2 гр. на 30 сутки заболевания в 44% случаев ($n=12$) зафиксирован неблагоприятный тип диастолической дисфункции ЛЖ (рестриктивный и псевдонормальный), а у остальных 56% пациентов ($n=15$) отмечались признаки нарушения ДФ по типу замедления релаксации (рисунок 1).

Клиническое течение заболевания: на 30 суток заболевания наблюдался один случай летального исхода у больных второй группы, что составило 3,7%; повторных случаев острого коронарного синдрома у больных 1 гр. один случай (3,4%), у больных 2 гр.- шесть (22,2%) ($p < 0,02$) (ОШ 8; 95% ДИ 0,894-71,598). Клинические признаки сердечной недостаточности отмечались у девяти больных 2 группы (33,3%), у двух больных 1 группы (6,8%) (ОШ 6,75, 95% ДИ 1,304-34,943) ($p < 0,01$) (рисунок 2).

Обсуждение

ИМ ПЖ может развиваться при ИМ нижней стенки ЛЖ с частотой до 50%, часть из них осложняется артериальной гипотонией вплоть до кардиогенного шока. Развитие артери-



Рисунок 1. Диастолическая функция ЛЖ у больных ИМ на 30 суток заболевания

Примечание: НТ-нормальный тип диастолической функции, ЗР-замедление релаксации, РТ-рестриктивный тип диастолической функции, ПТ- псевдонормальный тип диастолической функции.

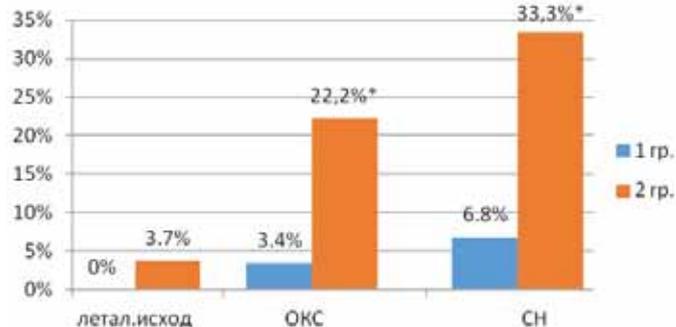


Рисунок 2. Клиническое течение заболевания у больных ИМ

альной гипотонии является проявлением дисфункции ПЖ, в этом состоянии нежелательны медикаменты, уменьшающие преднагрузку ПЖ - нитроглицерин, диуретики [28,29]. Наличие дисфункции ПЖ, проявляющееся в виде артериальной гипотонии, дает повод предполагать, что это осложнение будет определять дальнейшее течение заболевания. Ранее было показано, вовлечение ПЖ в зону ИМ может увеличивать госпитальную летальность. Согласно литературным данным последних лет, вовлечение ПЖ в зону инфаркта значительно увеличивает смертность больных с ИМ нижней стенки ЛЖ [30]. Так Zehender и др. [31] обследовали 200 больных ИМ нижней стенки ЛЖ с вовлечением ПЖ. Наличие инфаркта ПЖ явилось крайне негативным прогностическим фактором стационарной смертности (31% против 6%), кроме того, значительно участились основные госпитальные осложнения (64% против 28%). Jacobs и др. [31] исследовали 993 больных ИМ и кардиогенным шоком. По данным авторов выявлен неожиданно высокий уровень смертности у больных с вовлечением ПЖ от кардиогенного шока. Вовлечение ПЖ в зону ИМ с развитием кардиогенного шока ухудшает ранний госпитальный прогноз, вследствие высокого риска жизнеугрожающих аритмий [31, 37]. По результатам других исследований у большинства больных с ОИМ ПЖ происходит раннее улучшение гемодинамики, а затем и восстановление ПЖ, даже при отсутствии реперфузии инфарктсвязанной артерии [32, 33, 37]. Дальнейший прогноз зависит от ишемии ЛЖ [35, 36].

В нашем исследовании в остром периоде ИМ были выявлены нарушения систолической, диастолической функций обоих желудочков, более выраженные у больных с артериальной гипотонией. В динамике происходит улучшение систолической и диастолической функций ПЖ в обеих группах исследуемых на фоне усугубления дисфункций ЛЖ, более выраженных во 2 группе. Клинически в группе с артериальной гипотонией также отмечается осложненное течение заболевания. Таким образом, артериальная гипотония у больных ИМ нижней стенки ЛЖ и вовлечением ПЖ является проявлением не только дисфункции ПЖ, но и ЛЖ. Еще интереснее, что в динамике функция ПЖ улучшается как у больных с артериальной гипотонией, так и без нее, а вот осложненное клиническое течение заболевания ассоциируется с нарастающей дисфункцией ЛЖ у больных сочетанным ИМ с артериальной гипотонией.

Выводы

1. В остром периоде ИМ нижней стенки ЛЖ и ПЖ с и без артериальной гипотонии выявляется дисфункция как ЛЖ, так и ПЖ.
2. К 30 суткам заболевания происходит улучшение функций ПЖ в обеих группах исследуемых.
3. В динамике (30 сутки) у больных ИМ нижней стенки ЛЖ и ПЖ с артериальной гипотонией, в отличие от больных со стабильной гемодинамикой, происходит усугубление дисфункции ЛЖ и более часто развиваются осложнения.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cohn JN, Guiha NH, Broder MI, Limas CJ. Right ventricular infarction. Clinical and hemodynamic features. *Am J Cardiol.* 1974;33:209–14.
2. Andersen HR, Falk E, Nielsen D. Right ventricular infarction: Frequency, size and topography in coronary heart disease: A prospective study comprising 107 consecutive autopsies from a coronary care unit. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:1223–32.
3. Isner JM, Roberts WC. Right ventricular infarction complicating left ventricular infarction secondary to coronary heart disease: Frequency, location, associated findings and significance from analysis of 236 necropsy patients with acute or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1978;42:885–94.
4. Shah PK, Maddahi J, Berman DS. Scintigraphically detected predominant right ventricular dysfunction in acute myocardial infarction: Clinical and hemodynamic correlates and implications for therapy and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6:1264–72.
5. Horan LG, Flowers NC. Right ventricular infarction: Specific requirements of management. *Am Fam Physician.* 1999;60:1727–34.
6. Lamas G.A., Pfeffer M.A. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: clinical course and beneficial effects of angiotensin: converting enzyme inhibition // *Am. Heart. J.* – 1991. – [Vol.] 121, [No.] 4, part. 1. – P. 1194–1202.
7. Sabbah H.N., Goldstein S. Ventricular remodeling: consequences and therapy // *Eur. Heart. J.* – 1993. – [Vol.] 14. – P. 24–29.
8. Нечесова, Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // *Медицинские новости.* 2008. №11. С. 7–13 / Nechesova, T.A. Remodeling of the left ventricle: pathogenesis and evaluation methods / T.A. Nechesova, I.Yu. Korobko, N.I. Kuznetsova // *Medical News.* 2008. № 11. Pp. 7–13 (Russian).
9. Tan J., Hua Q. Correlations between serum inflammation factors and left ventricular remodeling in acute ST segment elevation myocardial infarction. *Yonsei Med J.* 2012; 53(3): 501–507.
10. Flachskampf F.A., Schmid M., Rost C. et al. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2011; 32(3): 372–383.
11. Bockeria L.A., Bockeria O.L., Kisliitsina O.N. et al. Application method and efficiency value of echocardiography in diagnostics of dissynchronism before and implantation of devices for heart resynchronization. *Annals of Arrhythmology.* 2010; 3:31–42. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Кислицина О.Н. и др. Методика применения и оценка эффективности использования эхокардиографии в диагностике диссинхронии до и после имплантации устройств ресинхронизации сердца. *Анналы аритмологии.* 2010; 3:31–42 / Bokeria LA, Bokeria OL, Kisliitsina ON et al. Methods of application and assessment of the effectiveness of the use of echocardiography in the diagnosis of dissynchrony before and after implantation of cardiac resynchronization devices. *Annals of arrhythmology.* 2010; 3: 31–42 (Russian).
12. Арипов, М.А. Ишемическое ремоделирование левого желудочка: методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения / М.А. Арипов, И.В. Бережинский, А.А. Иващенко; под ред. Л.А. Бокерия и др. – М., 2002. – 152 с / Aripov, M.A. Ischemic remodeling of the left ventricle: methodological aspects, diagnosis and treatment issues / M.A. Aripov, I.V. Berezhinsky, A.A. Ivashchenko; Ed. L.A. Bokeria, etc. – M., 2002. – 152 p. (Russian).
13. Белов, Ю.В. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца: от концепции к хирургическому лечению / Ю.В. Белов, В.А. Варакин. – М., 2002. – 194 с.
14. Controversies in ventricular remodeling // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – P. 356–367. 12. Gerdès, A. M. Structural remodeling and mechanical dysfunction of cardiac myocytes in heart failure / A.M. Gerdès, J.M. Capasso // *J. Mol. Cell. Biol.* – 1995. – Vol.27. – P.849–856. (Russian).
15. Oxidative stress during myocardial ischemia and heart failure / R. Ferrari [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 138–141.
16. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 1550–1558.
17. Swynghedauw, B. Basic aspects of myocardial function, growth, and development. Cardiac hypertrophy and failure in cardiovascular medicine / B. Swynghedauw, E. Coraboeuf, edited by J. T. Willerson and J.N. Cohn // New York: Churchill Livingstone. – 1994. – Chapt. 4. – P. 771–790.
18. Swynghedauw, B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling / B. Swynghedauw // *Physiol Rev.* – 1999. – P.215–262.
19. Wildgruber M., Bielicki I., Aichler M. et al. Assessment of myocardial infarction and postinfarction scar remodeling with an elastin-specific magnetic resonance agent. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014; 7(2): 321–329.
20. Reis Filho J.R., Cardoso J.N., Cardoso C.M. et al. Reverse Cardiac Remodeling: A Marker of Better Prognosis in Heart Failure. *Arq Bras Card.* 2015; 104(6): 502–506.
21. Grothoff M., Elpert C., Hoffmann J. et al. Right ventricular injury in ST-elevation myocardial infarction: risk stratification by visualization of wall motion, edema, and delayed-enhancement cardiac magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(1): 60–68.
22. Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S et al. Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for upgrading to biventricular stimulation // *Heart* 2003; 89: 1401–1405.
23. Cardim N, Castela S, Cordeiro R. et al. Tissue Doppler imaging assessment of long axis left ventricular function in hypertrophic cardiomyopathy // *Rev Port Cardiol* 2002 Sep; 21(9): 953–85
24. D'Andrea A, Ducceschi V, Caso P et al. Usefulness of Doppler tissue imaging for the assessment of right and left ventricular myocardial function in patients with dual-chamber pacing // *Int J Cardiol.* 2001 Nov; 81(1): 75–83.
25. Kass DA, Chen CH, Curry C et al. Improved Left Ventricular Mechanics From Acute VDD Pacing in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Ventricular Conduction Delay // *Circulation.* 1999; 99: 1567–1573.
26. Yu CM, Lin H, Yang H, et al. Progression of systolic abnormalities in patients with “isolated” diastolic heart failure and diastolic dysfunction // *Circulation* 2002; 105: 1195–201.
27. Скрыпник Д.В. Особенности диагностики и лечения инфаркта миокарда правого желудочка / Д.В. Скрыпник, Е.Ю. Васильева, А.В. Шпектор // *Креативная кардиология.* -2012-№1. -С.14-18 / Skrypnik D.V. Features of diagnosis and treatment of myocardial infarction of the right ventricle / D.V. Skrypnik, E.Yu. Vasilyeva, A.V. Shpektor // *Creative Cardiology.* -2012-№1. -P.14-18 (Russian).
28. Ondrus T., Kanovsky J., Novotny T. et al. Right ventricular myocardial: From pathophysiology to prognosis. *Exp Clin Cardiol.* 2013; 18(1): 27–30.
29. Chanal A.A., Kim M.Y., Borg A.N. et al. Primary angioplasty for infarction due to isolated right ventricular artery occlusion. *World J Cardiol.* 2014; 6(11): 1223–1226.
30. Mehta SR, Eikelboom JW, Natarajan MK, et al. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:37–43.
31. Zehender M, Kasper W, Kauder E, et al. Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;328:981–8.
32. Jacobs AK, Leopold JA, Bates E, et al. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: A report from the SHOCK registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1273–9.
33. Lim St, Marcovitz P, O'Neill WA, Goldstein JA. Right ventricular performance is preserved during stress in patients with chronic proximal right coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2 Suppl A:347A.
34. Yasuda T., Okada R.D., Leinbach R.C. et al. Serial evaluation of right ventricular dysfunction associated with acute inferior myocardial infarction. *Am Heart J.* 1990; 119:816–822.
35. Sheehan F.H., Braunwald E., Canner P., et al. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI Phase I) Trial. *Circulation* 1987;75:817–829.
36. Bates E.R., Califf R.M., Stack R.S., et al. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI-1) trial: influence of infarct location on arterial patency, left ventricular function and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1989; 1:12–18.
37. Owens GG, McClelland AJ, Walsh SJ, et al. In-hospital percutaneous coronary intervention improves in-hospital survival in patients with acute inferior myocardial infarction particularly with right ventricular involvement. *J Invasive Cardiol* 2009; 21: 40–44.

АНГИОТЕНЗИН II ПОВЫШАЕТ СПОСОБНОСТЬ МЕЗЕНХИМНЫХ СТОЛОВЫХ/СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК СТИМУЛИРОВАТЬ РОСТ НЕЙРИТОВ ДЕЙСТВУЯ ЧЕРЕЗ РЕЦЕПТОР 2 ТИПА

Агеева Л.В., Сысоева В.Ю., Тюрин-Кузьмин П.А., Семина Е.В., Калинина Н.И.

ФГБОУ «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

ANGIOTENSIN II ENHANCES THE ABILITY OF MESENCHYMAL STEM/STROMAL CELLS TO STIMULATE NEURITIS OUTGROWTH VIA TYPE 2 RECEPTOR

Ageeva L.V., Sysoeva V.Y., Tyurin-Kuzmin P.A., Semina E.V., Kalinina N.I.

Lomonosov Moscow State University

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выяснить влияние ангиотензина II на нейротрофическую активность МСК.

Материал и методы: Мезенхимные стволовые/стромальные клетки (МСК) выделяли из жировой ткани человека. Клетки 2-5 пассажей инкубировали в присутствии ангиотензина II в течение часа, после чего клетки отмывали и помещали в свежую среду роста. Через сутки инкубации среду собирали, наносили на клетки нейробластомы линии Neuro2A и оценивали формирование ими нейритов. Влияние ангиотензина II на экспрессию нейротрофических факторов в МСК оценивали с помощью ОТ-ПЦР. Тип рецепторов, опосредующих стимулирующее влияние ангиотензина II на МСК, определяли с помощью селективных антагонистов.

Результаты: Предобработка МСК ангиотензином II повышала способность кондиционированной среды этих клеток стимулировать формирование нейритов клетками линии нейробластомы. При этом в МСК возрастала экспрессия нейротрофических факторов. Селективный антагонист рецептора 2 типа полностью отменял эффект ангиотензина II на МСК.

Заключение: ангиотензин II, действуя через рецептор 2 типа, повышает способность МСК стимулировать отрастание нейритов. При этом в ответ на действие ангиотензина II в МСК повышается экспрессия нейротрофических факторов.

Ключевые слова: ангиотензин II; рецепторы ангиотензина II; мезенхимные стромальные/стволовые клетки (МСК); формирование нейритов; регенерация

SUMMARY

Aim of study: to evaluate the effect of angiotensin II on the neurotrophic activity of MSC.

Material and methods: Mesenchymal stem/stromal cells (MSC) were isolated from human adipose tissue. Cells of 2nd-5th passages were treated by angiotensin II and then incubated in the fresh culture medium for 24 hrs. After that the culture medium was collected and applied to neuroblastoma cell line Neuro2A. Neurites outgrowth was analyzed 72 hrs later. The expression of neurotrophic factors was evaluated by real-time PCR. Receptors mediating the effect of angiotensin II on MSC's ability to stimulate neurites outgrowth were assessed using selective antagonists.

Results: Angiotensin II up-regulated the ability of MSCs conditioned medium to stimulate neurites outgrowth in neuroblastoma cell line. This was accompanied by elevated expression of neurotrophic factors mRNAs. Selective antagonist of angiotensin type 2 receptor blocked this angiotensin II effect on MSCs completely.

Conclusion: Angiotensin II promotes the ability of MSCs to stimulate neurites outgrowth via type 2 receptor. This is mediated by up-regulated expression of neurotrophic factors.

Keywords: *angiotensin II; angiotensin receptors; mesenchymal stem/stromal cells; neuritis outgrowth; regeneration*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

| | |
|--|--|
| Агеева Людмила Владимировна | аспирант кафедры биохимии и молекулярной медицины Факультета фундаментальной медицины МГУ имени Ломоносова, Москва, Ломоносовский проспект 27 к 1, 119192. Тел.: 89166151358. E-mail: lyly.ag@gmail.com |
| Сысоева Вероника Юрьевна | кандидат биологических наук, старший научный сотрудник кафедры биохимии и молекулярной медицины Факультета фундаментальной медицины МГУ имени Ломоносова, Москва, Ломоносовский проспект 27 к 1, 119192. Тел.: 89161740826. E-mail: veroniks@mail.ru |
| Тюрин-Кузьмин Петр Алексеевич | кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры биохимии и молекулярной медицины Факультета фундаментальной медицины МГУ имени Ломоносова, Москва, Ломоносовский проспект 27 к 1, 119192. Тел.: 89096871100. E-mail: tyurinkuzmin.p@gmail.com |
| Семина Екатерина Владимировна | кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15 а, 121552. Тел.: 89057016872. E-mail: e-semina@yandex.ru |
| Ответственный за связь с редакцией: Калинина Наталья Игоревна | кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной медицины Факультета фундаментальной медицины МГУ имени Ломоносова, Москва, Ломоносовский проспект 27 к 1, 119192. Тел.: 89165551636. E-mail: n_i_kalinina@mail.ru |

Введение

Активация циркулирующей в крови и локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы принимает участие в развитии таких патологий сердечно-сосудистой системы как атеросклероз, гипертония и гипертрофия миокарда [1, 2]. Участие ангиотензина II в этих процессах опосредовано его взаимодействием с рецептором 1 типа (AT1), который экспрессируется клетками сосудистой стенки (эндотелием и гладкомышечными клетками) [3-5]. Помимо AT1 клетки могут экспрессировать рецептор 2 типа (AT2). Связывание ангиотензина II с AT2 вызывает противовоспалительные и противифиброзные реакции. Поэтому считается, что это взаимодействие компенсирует негативные эффекты, вызванные активацией AT1 [6, 7].

Мезенхимные стволовые/стромальные клетки (МСК) входят в состав сосудистой стенки и принимают участие в регенерации тканей. В частности, эти клетки стимулируют неоваскуляризацию и прорастание аксонов. Эти клетки способны продуцировать локальный ангиотензиноген и ангиотензин-превращающий фермент, а также экспрессируют рецепторы к ангиотензину.

Агонисты AT2 рецептора или антагонисты AT1 рецептора к ангиотензину II стимулируют регенерацию при повреждениях в центральной и периферической нервной системы [8-10]. Поэтому мы предположили, что ангиотензин II стимулирует нейротрофическую активность МСК.

Материалы и методы

Культивирование клеток

В работе использовали первичные культуры МСК подкожной жировой ткани человека и клетки нейробластомы мыши линии Neuro2A.

МСК выделяли из подкожной жировой клетчатки здоровых доноров по методике [11]. Все доноры дали информированное согласие на использование клеток. Первичную культуру МСК растили в среде Mesenchymal Stem Cell Basal Medium (HyClone, США) с добавлением 10% AdvanceSTEM Growth Supplement (HyClone, США), 100 ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 250 нг/мл Амфотерицина В (HyClone, США). При достижении клетками 90% монослоя, культуру МСК пассировали с использованием раствора HyQTase™ (HyClone, США). Для экспериментов использовали МСК 2-5 пассажей.

Клетки нейробластомы мыши линии Neuro2A культивировали в модифицированной Дульбекко среде Игла с 4,5 г/л глюко-

зы (DMEM, ПанЭко, Россия) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) (HyClone, США), 100 ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина при 37°C с 5% CO₂. При пассировании клетки промывали раствором Версена (ПанЭко, Россия) и добавляли раствор 0,25% трипсина (HyClone, США).

Обработка МСК ангиотензином II и ингибиторами к рецепторам ангиотензина II

МСК отмывали от сыворотки 3 раза по 5 минут раствором Хэнкса (ПанЭко, Россия). Дальнейшее культивирование проводили в среде для роста нейробластомы - DMEM с 1 г/л глюкозы (ПанЭко, Россия) с 100 ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина, без добавления FBS. Для ингибирования рецепторов к ангиотензину II МСК преинкубировали с лозартаном (10-6 M, ab120997, Abcam, UK) или PD123319 (10-6 M, 1361, Tocris, США) в течение 1 часа. Затем добавляли ангиотензин II (10-7 M, ab120183, Abcam, UK) на 1 час. МСК отмывали от ангиотензина II и ингибиторов 2 раза раствором Хэнкса, добавляли свежую среду DMEM без FBS.

Уровень мРНК нейротрофических факторов и факторов роста МСК измеряли через 5 часов после отмывки от ангиотензина II (через 6 часов после начала обработки ангиотензином II). Для экспериментов по оценке нейротрофической активности МСК кондиционированную среду собирали через 23 часа (через 1 сутки после начала обработки ангиотензином II), добавляли FBS до 1% и наносили на дифференцированные клетки Neuro2A.

Выделение РНК, обратная транскрипция и ПЦР в реальном времени

Тотальную РНК из клеток выделяли и очищали с помощью набора Direct-zol™ RNA MiniPrep согласно инструкциям производителя. Обработку образцов ДНКазой I проводили на колонках. Концентрацию и качество РНК определяли с помощью спектрофотометра Nanodrop (Thermo Scientific, США). Для дальнейшего анализа использовали РНК с соотношением 260/280 нм от 1,9 до 2,1. Первую цепь кДНК синтезировали, используя SuperScript® III First-Strand Synthesis System (Life Technologies, США). Реакцию проводили с 1 мкг РНК в 20 мкл, с добавлением праймеров Oligo(dT)20, согласно инструкции производителя. Обратную транскриптазу инактивировали 15 мин. при 70°C. кДНК хранили при -20°C до дальнейшего использования. Количественный ПЦР в реальном времени (RT-qPCR) проводили в 96-луночных планшетах с помощью прибора ДТ-96 (ДНК-технология, Россия). Каждый образец анализировали в трех повторах, в реакциях по 25 мкл, с 1 мкл кДНК (в итоге брала по 100нг РНК на реакцию) и смесью qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия). Амплификацию проводили по схеме: 3 минуты при 94°C, а затем

40 циклов: 10 сек. 94°C, 30 сек. 60°C, 30 сек. 72°C. Для анализа данных использовали программу RealTime_PCR v7.0 (ДНК-технология, Россия). Уровень экспрессии генов интереса рассчитывали относительно уровня экспрессии RPL13a методом сравнительного порогового Ct. Для ПЦР праймеры подбирали с помощью программы Primer-BLAST (NCBI, США) или использовали праймеры из базы данных PrimerBank (The Massachusetts General Hospital, США). Праймеры анализировали на образование димеров в программе OligoAnalyzer 3.1 (Integrated DNA Technologies, США). Специфичность амплификации оценивали по электрофорезу и кривым плавления. Использовали праймеры: BDNF, 117 bp, прямой TAACGGCGGCAGACAAAAGA, обратный TGCACCTGGTCTCGTAGAAGTAT; NGF, 140 bp, прямой TGTGGTTGGGGATAAGACCA, обратный GCTGTCAACGGGATTTGGGT; GDNF, 185 bp, прямой AGAGACCACTGGCACTTGAC, обратный GTCAGCATTAATCCAGGACTACC; NTF3, 104 bp, прямой GAACTGCTGCGACAACAGAGA, обратный CCCAGGTAATCCTCCATGAGA; NRTN, 187 bp, прямой TCAAAGTCAAAGGCCCCACA, обратный GCCCTCTCGACACATCCAG; ARTN, 180 bp, прямой TCGGATCCCAGCSTAAAAG, обратный ATGTGTCCTTCAAATGCTGTCC; PEDF, 192 bp, прямой CATCATTCACCGGGCTCTCTAC, обратный GGCCTGGTCCCATATGACTTTT; FGF2, 170 bp, прямой AGTGTGTGCTAACCGTTACCT, обратный ACTGCCAGTTCGTTTCAGTG; NRG1, 247 bp, прямой CGGTGTCCATGCSTTCCAT, обратный GCGAGTTTCTTAACAGGCTCT; IGF-1, 133 bp, прямой GCTCTTCAGTTCGTGTGTGGA, обратный GCCTCCTTAGATCAGCTCC; TGFA, 103 bp, прямой TGTAAATCACSTGTGCAGCCTTT, обратный GTGGTCCGCTGATTTCTCTCT.

Определение нейротрофической активности МСК

Клетки линии Neuro2A рассеивали в концентрации по 6 тысяч на лунку 24-луночного планшета в ростовой среде DMEM с 10% FBS. Через сутки среду культивирования меняли на среду с пониженным содержанием сыворотки (DMEM с 1% FBS) для стимуляции дифференцировки в псевдоуниполярные нейроны. Еще через сутки на дифференцированные депривированием Neuro2A наносили кондиционированную среду от МСК (каждый образец среды наносили в двух повторях). В качестве положительного контроля добавляли фактор роста нервов (NGF) мыши (50 нг/мл), в качестве отрицательного – среду DMEM с 1% FBS. Через три дня оценивали формирование нейритов. Клетки Neuro2A фотографировали с использованием фазово-контрастного микроскопа Leica DMI6000B (камера DFC 350 FX) при увеличении 5x. Для каждой лунки анализировали по три фото (т.е. для каждого образца кондиционированной среды – по 6 фото). С помощью программы MetaMorph 7.1 определяли длину нейритов 70–100 клеток на каждом фото. За нейрит считали отростки больше двух диаметров клетки. Далее подсчитывали среднюю длину нейритов. Эксперимент повторили трижды с использованием МСК полученных от трех пациентов.

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы SigmaPlot 12.5: с помощью рангового дисперсионного анализа по критерию Краскела-Уоллиса и непараметрического критерия Стьюдента-Ньюмена-Кейлса.

Результаты

Поскольку влияние МСК на рост и регенерацию нервов обусловлено их секреторной активностью, мы проанализировали влияние ангиотензина II на способность кондиционированной среды роста МСК стимулировать отращивание нейритов в модельной системе. Для этого МСК инкубировали в присутствии 0,1 мкМ ангиотензина II в течение часа, после чего клетки отмывали и помещали в свежую среду роста. Через сутки инкубации среду собирали и наносили на клетки нейробластомы линии Neuro2A.

Длина нейритов, сформированных клетками нейробластомы в присутствии кондиционированной среды МСК, которые

не обрабатывали ангиотензином II, была в 1,3 раза больше по сравнению с контролем (рисунок 1). Инкубация МСК в присутствии ангиотензина II повышала способность этих клеток стимулировать отращивание нейритов (рисунок 1).

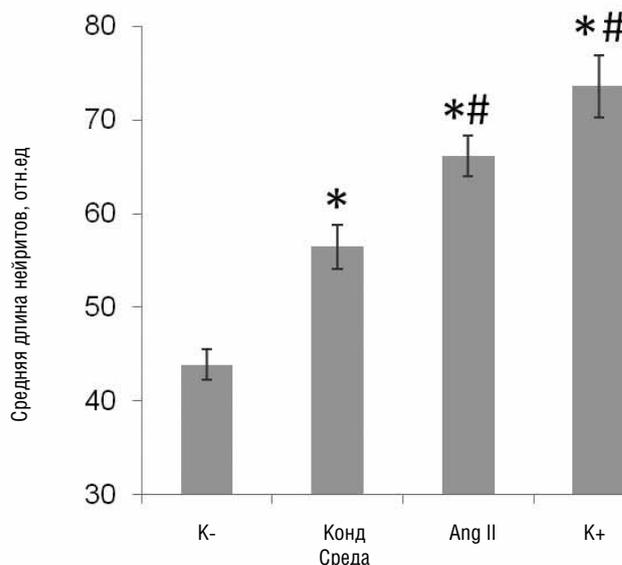


Рисунок 1. Влияние кондиционированной среды МСК на отращивание нейритов в культуре клеток нейробластомы линии Neuro2A.

«K-» - отрицательный контроль; «Конд среда» – формирование нейритов в присутствии кондиционированной среды МСК, «Ang II» - формирование нейритов в присутствии кондиционированной среды МСК, предобработанных Ang II, «K+» - положительный контроль (NGF мыши, 50 нг/мл). Данные приведены в виде среднего со стандартной ошибкой среднего. * - $p < 0,05$ по сравнению с K-, # - $p < 0,05$ по сравнению с Конд средой (ранговый дисперсионный анализ по критерию Краскела-Уоллиса и непараметрическому критерию Стьюдента-Ньюмена-Кейлса).

Мы предположили, что стимулирующий эффект ангиотензина II обусловлен его влиянием на экспрессию нейротрофических факторов и факторов роста МСК. С помощью количественного ОТ-ПЦР мы сравнили уровень экспрессии мРНК таких факторов в МСК до и после обработки ангиотензином II. Оказалось, что через 6 часов после обработки ангиотензином II в МСК в 2 и более раз возрастает уровень мРНК таких нейротрофических факторов, как нейротрофический фактор мозга (BDNF), глиальный нейротрофический фактор (GDNF), нейротрофин-3 (NTF3), нейртуин (NRTN), артемин (ARTN) и таких факторов роста, как фактор роста пигментного эпителия (PEDF), основной фактор роста фибробластов (FGF2), нейрегулин (NRG1), инсулин-подобный фактор роста (IGF-1) и трансформирующий фактор роста альфа (TGFA). Для фактора роста нервов (NGF) значимого изменения в экспрессии мРНК после воздействия ангиотензином II мы не наблюдали (рисунок 2).

Для того чтобы выяснить через какой тип рецептора ангиотензин II влияет на способность МСК стимулировать отращивание нейритов, мы использовали селективные антагонисты рецепторов 1 типа (лозартан) и рецепторов 2 типа (PD123319). Оказалось, что предобработка клеток лозартаном усиливала эффект ангиотензина II, тогда как антагонист рецептора 2 типа полностью подавлял стимулирующий эффект ангиотензина II (рисунок 3). Таким образом, ангиотензин II повышает способность МСК стимулировать отращивание нейритов действуя через рецептор 2 типа.

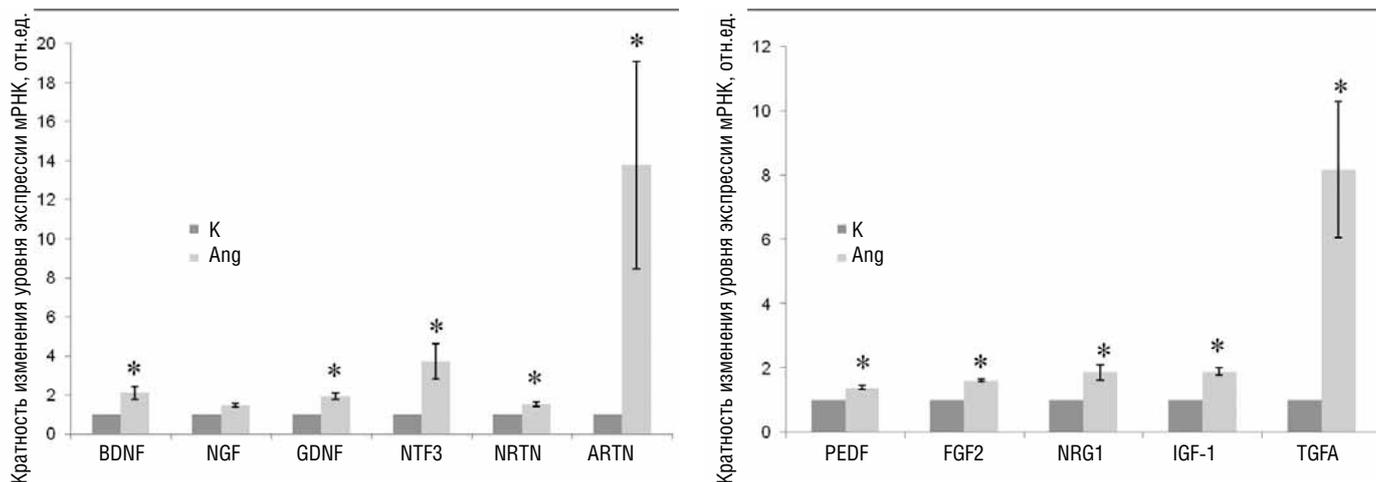


Рисунок 2. Экспрессия нейротрофических факторов роста в МСК после стимуляции ангиотензином II, оцененная с помощью ОТ-ПЦР.

Данные приведены в виде среднего со стандартной ошибкой среднего. * - $p < 0,05$ по сравнению с клетками не обработанными ангиотензином II (ранговый дисперсионный анализа по критерию Краскела-Уоллиса и непараметрическому критерию Стьюдента-Ньюмена-Кейлса).

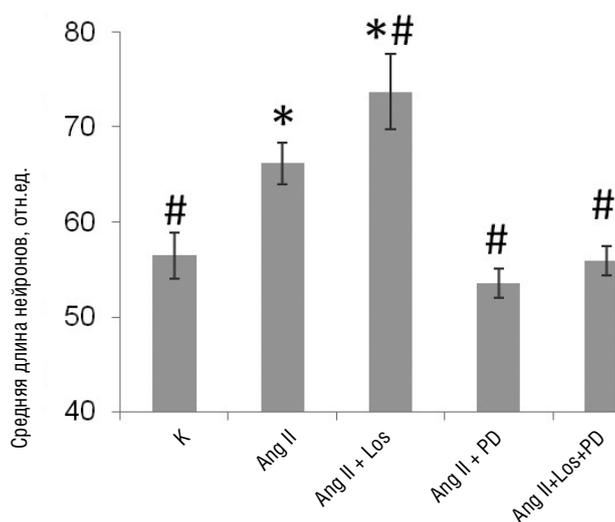


Рисунок 3. Влияние антагонистов рецепторов ангиотензина II на способность кондиционированной среды МСК стимулировать отрастание нейритов в культуре клеток нейробластомы линии Neuro2A.

«К» - формирование нейритов в присутствии кондиционированной среды МСК, «Ang II» - формирование нейритов в присутствии кондиционированной среды МСК, предобработанных ангиотензином II, «Ang II+Los», «Ang II+PD», «Ang II+Los+PD» - кондиционированная среда МСК, предобработанных ангиотензином II в присутствии антагонистов рецепторов 1 типа (Los – лозартан) или 2 типа (PD - PD123319). Данные приведены в виде среднего со стандартной ошибкой среднего. * - $p < 0,05$ по сравнению с K; # - $p < 0,05$ по сравнению с Ang II (ранговый дисперсионный анализа по критерию Краскела-Уоллиса и непараметрическому критерию Стьюдента-Ньюмена-Кейлса).

Обсуждение

МСК локализующиеся в сосудистой стенке принимают участие в регенерации тканей после повреждения. В данной работе мы впервые обнаружили, механизм, за счет которого ангиотензин II повышает нейротрофическую активность этих клеток. Ранее было показано, что ангиотензин влияет на способность МСК секретировать факторы роста. Так, обработка МСК ангиотензином II перед трансплантацией в зону инфаркта миокарда повышала секрецию ангиогенных факторов роста и этот эффект был опосредован взаимодействием с AT1

[12, 13]. Наши данные свидетельствуют о том, что связывание ангиотензина II с AT1 рецептором, напротив, снижает нейротрофические свойства МСК. Однако наблюдаемый эффект нуждается в дальнейшем изучении, т. к. может быть обусловлен неспецифическими действиями лозартана [14].

Ранее было показано, что ангиотензин II контролирует пролиферацию и дифференцировку МСК действуя через AT2 [8-10]. В данной работе мы впервые установили, что через AT2 ангиотензин II стимулирует нейротрофическую активность МСК. При этом мы наблюдали увеличение содержания мРНК нейротрофических факторов в этих клетках. Наиболее выраженным было увеличение экспрессии факторов суперсемейства TGF - артемина и TGF α . Эти факторы являются ключевыми именно для выживаемости и регенерации периферических нервов. Наши результаты позволяют идентифицировать МСК как мишень, которая опосредует системное действие агонистов AT2 на регенерацию нервов.

Полученные в работе данные расширяют существующие представления о действии ангиотензина II и открывают новые перспективы в стимуляции регенерации с использованием подходов к регуляции активности ренин-ангиотензиновой системы.

Исследование поддержано Российским Научным Фондом грант №14-15-00439 с использованием биоматериала, собранного и сохраняемого в рамках научной программы Научные основы создания национального банка-депозитария живых систем (соглашение РНФ №14-50-00029), и оборудования, приобретенного за счёт средств Программы развития МГУ им. М.В. Ломоносова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Campbell D.J. Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest* 1987. Vol. 79. P. 1–6. doi:10.1172/JCI112768.
2. Ribeiro A.B., Kohlmann Jr. O., Saragoca, M.A., et al. The renin-angiotensin system in the control of systemic arterial pressure. *Drugs*. 1985. Vol.30 Suppl 1. P. 6–12.
3. Linz W., Wiemer G., Schaper J., Zimmermann et al. Angiotensin-Converting Enzyme-Inhibitors, Left-Ventricular Hypertrophy and Fibrosis. *Mol. Cell. Biochem.* 1995. Vol. 147. P. 89–97.
4. Brasier A.R., Recinos A., Eledrisi M.S., Runge M.S. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. doi:10.1161/01.ATV.0000021412.56621.A2.

5. Mezzano S., Ruiz-Ortega M., Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension*. 2001. Vol. 38. P. 635–638. doi:10.1161/hy09t1.094234.
6. Dinh D.T., Frauman A.G., Johnston C.J., Fabiani M.E. Angiotensin receptors: distribution, signalling and function. *Clin Sci*. 2001. Vol. 100. P. 481–492.
7. Horiuchi, M., Iwanami J., Mogi M. Regulation of angiotensin II receptors beyond the classical pathway. *Clin. Sci*. 2012. Vol. 123. P. 193–203. doi:10.1042/CS20110677.
8. Kaschina E., Namsolleck P., Unger T. AT2 receptors in cardiovascular and renal diseases. *Review. Pharmacol Res*. 2017 doi: 10.1016/j.phrs.2017.07.008.
9. McCarthy C.A., Vinh A., Broughton B.R., et al. Angiotensin II type 2 receptor stimulation initiated after stroke causes neuroprotection in conscious rats. *Hypertension*. 2012. Vol. 60(6). P. 1531–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.199646.
10. Mogi M., Horiuchi M. Effect of angiotensin II type 2 receptor on stroke, cognitive impairment and neurodegenerative diseases. *Review. Geriatr Gerontol Int*. 2013. Vol. 13 (1). P. 13–8. doi: 10.1111/j.1447-0594.2012.00900.x.
11. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001. Vol. 7. P. 211–228. doi:10.1089/107632701300062859.
12. Fan Y., Wang L., Liu C., et al. Local renin-angiotensin system regulates hypoxia-induced vascular endothelial growth factor synthesis in mesenchymal stem cells. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2015. Vol. 8. P. 2505–2514.
13. Liu C., Fan Y., Zhou L., et al. Pretreatment of mesenchymal stem cells with angiotensin II enhances paracrine effects, angiogenesis, gap junction formation and therapeutic efficacy for myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2015. Vol. 188. P. 22–32. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.425S0167-5273(15)00688-9.
14. Janke J., Schupp M., Engeli S., et al. Angiotensin type 1 receptor antagonists induce human in-vitro adipogenesis through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *J. Hypertens*. 2006. Vol. 24. P. 1809–16. doi:10.1097/01.hjh.0000242405.68461.84.



ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2018

XI Всероссийский форум

**28-30 ноября 2018 г.
г. Москва**

*Тезисы принимаются
до 15 сентября 2018 г.*

**www.event.cardioweb.ru
congress-cardio@cardioweb.ru**

ВЛИЯНИЕ СИПАП-ТЕРАПИИ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Бугаев Т.Д.^{1,2}, Агеева Н.В.¹, Добровольский А.Б.¹, Литвин А.Ю.¹

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

²Общество с ограниченной ответственностью «Лечебный центр»

EFFECT OF CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE ON COAGULATION ACTIVITY IN PATIENTS WITH SEVERE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Bugaev T.D.^{1,2}, Ageeva N.V.¹, Dobrovolskiy A.B.¹, Litvin A.Y.¹

¹Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology

²Limited Liability Company "Medical Center"

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить динамику показателей системы гемостаза и параметров вязкости цельной крови на фоне СИПАП-терапии в течение 3 месяцев у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) тяжелой степени.

Материалы и методы: Включено 23 мужчины с АГ и средним возрастом 50[44; 57] лет, не принимающих антиагрегантную, антикоагулянтную терапию и не страдающих коагулопатиями и сахарным диабетом. По результатам исследования дыхания во время сна, у всех больных была выявлена тяжелая степень СОАС со средним индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ) 53,9[39;75] соб./ч. Исследуемым проводилась эффективная СИПАП-терапия в течение 3 месяцев с определением анализов крови исходно и после терапии.

Результаты: У больных с тяжелой степенью СОАС исходно отмечено превышение нормальных показателей вязкости цельной крови, комплекса тканевой активатор плазминогена/ингибитор активатора плазминогена-1 (ТАП-ИАП-1) и гематокрита. После 3 месяцев СИПАП-терапии выявлено снижение до нормальных уровней гематокрита и комплекса ТАП-ИАП-1, а также уменьшение вязкости цельной крови в при быстрых скоростях сдвига, характеризующую вязкость крови в артериях.

Заключение: У больных с тяжелым СОАС эффективная СИПАП-терапии снижает параметры вязкости цельной крови и может улучшать эндогенную фибринолитическую функцию, тем самым снижая риск тромботических осложнений.

Ключевые слова: нарушение дыхания во сне, синдром обструктивного апноэ сна, коагулология, гемостаз, фибринолиз, вязкость крови, СИПАП-терапия

SUMMARY

The aim of our study is to evaluate possible effects of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy on markers of coagulation activity in patients with severe obstructive sleep apnea (OSA).

Methods: We included 23 middle-aged (mean age 50[44; 57] years) male patients with arterial hypertension without antiplatelet, anticoagulant therapy and diabetes mellitus. According of sleep breathing study results in all patients was diagnosed severe OSA (mean apnea-hypopnea index (AHI) 53,9[39,0;75,0] per h). Patients underwent 3 months of effective CPAP therapy with evaluation of the blood analysis (hemostasis system markers and parameters of whole blood viscosity) at baseline and in the end of therapy.

Results: We found an abnormal increase of hematocrit, whole blood viscosity and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 (tPa-PAI-1) complex in the patients with severe OSA. After 3 months of CPAP therapy significantly decreased blood viscosity in fast shear rate, hematocrit and tPa-PAI-1 complex decreased to normal levels.

Conclusion: The coagulation status of blood is elevated in severe OSA patients. Few months of CPAP therapy can improve whole blood viscosity with achieved normal values of hematocrit and tPa-PAI-1 complex. These results suggest that CPAP therapy may reduce cardiovascular risk in OSA, in part through improving of whole blood viscosity and fibrinolytic capability of blood.

Keywords: disorders of breathing during sleep, obstructive sleep apnea, CPAP therapy, coagulation markers, blood viscosity

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

| | |
|--|---|
| Агеева Наталья Владимировна | к.м.н., научный сотрудник отдела новых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15 а, 121552. |
| Добровольский Анатолий Борисович | д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинических проблем атеротромбоза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15 а, 121552. |
| Литвин Александр Юрьевич | д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела гипертонии, руководитель лаборатории сна отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15 а, 121552. |
| Ответственный за связь с редакцией: Бугаев Тимофей Дмитриевич | врач-кардиолог отделения консультативно-терапевтической, стационарной и скорой медицинской помощи общества с ограниченной ответственностью «Лечебный центр», аспирант НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15 а, 121552. E-mail: boogie02@mail.ru |

Введение

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – распространенное патологическое состояние в основе которого лежит повторяющееся спадание верхних дыхательных путей во время сна. При тяжелых формах СОАС может отмечаться до 400-500 остановок дыхания за ночь, общей продолжительностью до 3-4 часов со снижением насыщения крови кислородом до 50%.

На рубеже XX-XXI веков был проведен ряд многоцентровых, популяционных исследований, охвативших в общей сложности более 15 тысяч человек и сроком наблюдения до 20 лет. После анализа полученных данных, СОАС был признан независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивающим риск общей смертности более чем в 1,5 раза. [1-3].

Патологические изменения, связанные с СОАС, выявлены во многих органах и системах организма. В настоящее время наиболее изучена связь СОАС и артериальной гипертензии (АГ). СОАС отягощает течение АГ и признана наиболее распространенной причиной развития устойчивой к медикаментозному лечению - рефрактерной АГ [4-9]. К основным механизмам патогенеза АГ при СОАС можно выделить следующие: при эпизодах апноэ-гиппноэ значительно возрастает отрицательное внутригрудное давление, что приводит к транзиторному снижению ЧСС и ударного объема (УО) левого желудочка [10, 11]. После возобновления дыхания происходит резкое компенсаторное повышение УО левого желудочка, ЧСС и системного АД, что обусловлено гиперактивацией симпатической нервной системы [12-14]. Интермиттирующая гипоксемия является причиной локального ацидоза и оксидативного стресса сосудистой стенки приводя к развитию эндотелиальной дисфункции, являющейся, свою очередь, одним из патогенетических звеньев не только патогенеза АГ, но и развития ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий [15-20].

Еще одним из наиболее значимых следствий СОАС является чрезмерная активация системы гемостаза, которая происходит, как предполагается, вследствие хронической ночной гипоксемии. Так, у больных СОАС выявлено повышение тромбоцитарной активности [21, 22], общей вязкости крови в утреннее время [23-25], а также факторов свертывания крови крови (VIIa (проконвертина), фактора XIIIa (ф. Хагемана) и превышение нормы фибриногена и протромбина [26-28]. Были получены данные о прямой корреляции тяжести СОАС с повышением уровня в плазме крови ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), что является признаком ингибирования активности фибринолитической системы крови [29, 30]. Описанные результаты указывают, что связь между СОАС и гиперкоагуляционными сдвигами в организме несомненна. Как правило, наиболее выраженные протромботические изменения наблюдались у больных страдающих СОАС тяжелой степени.

Общепризнанным и наиболее эффективным методом ле-

чения СОАС в настоящее время остается терапия постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях (СИПАП-терапия), которую еще в 1981 г. впервые применил и внедрил в практику К. Sullivan [31, 32]. Метода основан на предотвращении спадания верхних дыхательных путей во время сна, нагнетанием постоянного положительного давления воздуха. Терапия считается эффективной если достигнут ИАГ менее 5 в час, при использовании аппарата не менее 4,5 часов в сутки, не менее 5 дней в неделю.

Несмотря на широкое распространение данного метода лечения в развитых странах, в настоящее время проведено ограниченное количество исследований, изучавших возможное влияние СИПАП-терапии в отношении показателей системы гемостаза. Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии эффективной СИПАП-терапии на систему гемостаза. При использовании СИПАП-терапии отмечено снижение тромбоцитарной активности в ночное время, вязкости утренней цельной крови и одного из основных показателей активности фибринолитической системы - ИАП-1 [32-37]. Также, несколько работ продемонстрировали снижение провоспалительных цитокинов при использовании СИПАП-терапии [38, 39]. Тем не менее, по отношению к остальным маркерам активации системы гемостаза, факторам свертывания крови и фибринолиза данные противоречивы и требуют дальнейших исследований.

Материалы и методы

Материалы и методы, приведенные ниже, были ранее изложены в предыдущей статье по предварительным результатам данной работы на основе краткосрочной (3-4 ночи) СИПАП-терапии [40].

Диагностика дыхательных расстройств

Для диагностики дыхательных расстройств использовались следующие методики: ночная пульсоксиметрия (приборами «PulseOx 7500», SPO medical/Израиль), респираторное мониторирование (PM) (приборами «Somnocheck micro», Weinmann/Германия) и кардио-респираторное мониторирование (KPM) (системами «Grass Technologies»/США, «Инкарт»/Россия, «SOMTE», Compumedics/Австралия).

Ночная пульсоксиметрия использовалась как метод, позволявший провести скрининг нарушений дыхания во время сна при включении больных в исследование. Далее диагноз и тяжесть СОАС определялись по результатам PM и KPM.

Согласно критериям Американской ассоциации по изучению сна, обструктивное апноэ определяли, как полное прекращение или снижение амплитуды носо-ротового потока более чем на 80% от исходной амплитуды в течение 10 секунд или более, при сохраняющихся экскурсиях грудной клетки и брюшной стенки [32]. Гиппноэ фиксировали как снижение носо-ротового потока на 20-70% от исходной величины, сопровождающееся снижением SpO₂ на 3% и более, длительностью 10 секунд и более.

Лабораторные исследования:

Исследование показателей системы гемостаза

Пробы крови подвергались центрифугированию в течение 15 минут со скоростью 3000 об/мин., полученная плазма замораживалась при температуре -71°C . Определение д-димера и показателей системы гемостаза (ИАП-1, ПАП, ТАП-ИАП-1) проводилось иммуноферментным анализом на планшетном фотометре «Multiscan Go» (ThermoScientific, Канада). Фактор Виллебранда определяли иммунотурбидиметрическим методом (реагент STA Liatest vWF-Ag), фибриноген по методике Клаусса (реагент STA Fibrinogen) (Diagnostica Stago, Франция).

Исследование реологии цельной крови

Методика оценки вязкости цельной крови и расчёта реологических показателей была разработана в отделе новых методов диагностики ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ [41]. Использовался ротационный вискозиметр "Low Shear 30"/Contraves, Швейцария.

После взятия проб, кровь стабилизировалась гепарином (30 Ед на 1 см³ крови). Плазма отделялась центрифугированием части крови при ускорении 1000g в течение 15 мин и проводилось определение показателя гематокрита (Гтк). Далее пробу крови и плазмы объёмом в 1 см³ помещали в измерительную часть прибора и после установления температурного баланса в 37°C получали в квазистационарном режиме значения крутящего момента (напряжения сдвига) τ на пятой секунде после ступенчатых изменений скорости сдвига 128.5 - 70.0 - 38.0 - 20.0 - 11.0 - 6.0 - 3.2 - 2.1 - 1.7 - 0.9 - 0.5 - 0.3 - 0.14 - 0.08 - 0.04 - 0.02 1/с. Полученные данные обрабатывались специальным пакетом прикладных программ для РС для расчёта следующих реологических показателей крови:

1. η_1 - вязкость крови при высоких скоростях сдвига (128.5 1/с), характеризующую текучесть крови в артериях;
2. η_2 - вязкость крови при низких скоростях сдвига (0.95 1/с), определяющую поведение крови в областях резко замедленного кровотока (вены, микроциркуляторное русло);
3. η_{pl} - вязкость плазмы, являющуюся одной из детерминант перфузии микрососудов (128.5 1/с);
4. отношение η_2/η_1 - характеризующее устойчивость эритроцитарных агрегатов в сдвиговом потоке (показатель агрегации эритроцитов).

Характеристика метода лечения

Применялись СИПАП-аппараты производителей Loewenstein Medical/Германия, Fisher & Pykel/Новая Зеландия, Phillips Respironics/США. Все приборы имели возможность автоматической регуляции лечебного давления в течение ночи (режим авто-СИПАП). В первую ночь проводился подбор параметров лечения, оценивалась его эффективность и субъективная приемлемость. Далее анализы крови оценивались через 3 месяца постоянного использования СИПАП-аппарата. Критерием эффективности СИПАП-терапии считалось достижение ИАГ менее 5 соб./ч., а критерием приверженности к терапии - среднее время использования прибора не менее 5 ч. за каждую ночь, не менее 5 ночей в неделю. Данная информация записывалась и хранилась в памяти прибора.

Методы статистики

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Statistika 10.0», используя непараметрические методы сравнения. Проверка данных на нормальность распределения проводилась при помощи метода Колмогорова-Смирнова. Учитывая ненормальность распределения показателей, все параметры в таблицах и обсуждениях представлены в виде медиан с верхними и нижними квартилями. Анализ показателей в динамике проводился с помощью критерия Уилкоксона для связанных выборок. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов

Исследование проводилось на базе отдела гипертонии НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ МЗ РФ, в период с 2013 по 2016 гг.

В исследование были включены 23 мужчины с артериальной гипертонией, достигшие целевых уровней АД на стандартной антигипертензивной терапии. Все пациенты заполняли анкету JR Stradling [42], модифицированную в отделе артериальной гипертонии в ФГБУ НМИЦ МЗ РФ [43]. При подозрении на нарушения дыхания во сне проводилась ночная пульсоксиметрия, при выявлении повторяющихся эпизодов десатурации кислорода в крови проводилась РМ или КРМ. По результатам данного обследования, у данных больных был выявлен СОАС тяжелой степени (ИАГ > 30), далее пациентам проводился подбор СИПАП-терапии. Вследствие индивидуальной непереносимости 6 больных были исключены из дальнейшего наблюдения на предварительном этапе исследования.

Таблица 1. Общая характеристика больных, n=23

| Показатели | (n=23) |
|--------------------------------------|-----------------|
| Возраст, лет | 50[44;57] |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 32,7[29,4;37,3] |
| САД (клиническое), мм.рт.ст. | 140[130;140] |
| ДАД (клиническое), мм.рт.ст. | 85[80;90] |
| Продолжительность АГ, лет | 10[6;15] |
| ИАГ (Соб./ч) | [53,9[39;75] |
| Мин. SpO ₂ (%) | 71[58;78] |

Примечание к таблице: ИАГ – индекс апноэ гиппноэ, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, SpO₂ – насыщение крови кислородом, * - достоверно значимые различия ($p < 0,05$).

Исследуемым проводилась СИПАП-терапия в течение 3 месяцев. В конце наблюдения были выполнены все лабораторные анализы, взятые в начале исследования.

Показатели приверженности к СИПАП-терапии представлены ниже (таблица 2).

Показатели приверженности СИПАП-терапии достигли критериев эффективности по рекомендации Американской Ассоциации Сна по лечению и ведению больных с СОАС [31].

В таблице 3 представлены показатели общеклинического анализа до и после СИПАП-терапии.

В параметрах общеклинического анализа крови после 3 месяцев эффективной СИПАП-терапии отмечается достоверное снижение уровней гемоглобина на $-5,1[-6,8;0,5]$ %, и эритроцитов на $-5,0[-7,7;-1,5]$ %. Показатели тромбоцитов и тромбокриты остались без статистически значимых сдвигов. Наблюдаемая динамика, может отражать положительный эффект СИПАП-терапии в устранении хронической ночной гипоксемии, которая приводила к компенсаторному увеличению эритрогенеза и повышению гемоглобина в крови.

В таблицах 4 и 5 представлены показатели системы гемостаза и параметры вязкости крови исходно, и после 3 месяцев эффективной СИПАП-терапии.

Исходно отмечалось превышение нормальных значений комплекса ТАП-ИАП-1, что может отражать ингибирование фибринолитической активности у данных пациентов. После 3 месяцев СИПАП-терапии было выявлено достоверное снижение уровней комплекса ТАП-ИАП-1 в среднем на $-37,3[-57,0;-14,5]$ % и достижение его нормальных уровней. Вместе с тем, зафиксировано значимое повышение уровня д-димера в среднем на $28,3[2,9;78,2]$ %. Однако необходимо отметить, что его уровень при этом не превысил нормальных значений. Динамика других показателей не была статистически значимой.

До начала терапии у пациентов выявлено превышение норм всех параметров вязкости крови, кроме вязкости плазмы. После 3 месяцев СИПАП-терапии у больных отмечалось достоверное снижение вязкости крови при высоких скоростях сдвига в среднем на $-5,24[-11,1;-2,7]$ % и гематокрита в среднем на $-4,5[-8,6;1,4]$ %. В отношении остальных показателей статистической достоверности не было выявлено. Важно отметить,

Таблица 2. Показатели приверженности и эффективности СИПАП-терапии

| | Достигнутый ИДН, соб./ч | Продолжительность терапии, ч/ночь | Количество ночей терапии | Утечка, % |
|----------------------|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------|
| 3 месяца СИПАП, n=23 | 4,4[2,9; 4,9] | 6,1 [5,2; 7,2] | 72 [61; 84] | 3,2[1,8; 5,0] |

Примечание к таблице: ИДН – индекс дыхательных нарушений

Таблица 3. Показатели общеклинического анализа крови после 3 месяцев СИПАП-терапии, n=23

| Лабораторные показатели | исходно | Через 3 месяца СИПАП | Δ, % | p |
|-------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|---------------|
| Гемоглобин, г/дл | 15,4[14,9;16,7] | 15,0[14,4;15,6] | -5,1[-6,8;0,5] | 0,003* |
| Эритроциты, 10*12/л | 5,3[5,1;5,7] | 5,1[4,9;5,4] | -5,0[-7,7;-1,5] | 0,001* |
| Тромбоциты, 10*9/л | 215[204;238] | 222[201;256] | 1,9[-8,9;10,9] | 0,702 |
| Тромбокрит, % | 0,18[0,17;0,20] | 0,18[0,17;0,21] | 0,00[-9,34;6,3] | 0,426 |

Примечание к таблице: * - достоверные различия (p<0,05).

Таблица 4. Динамика показателей системы гемостаза на фоне 3 месяцев СИПАП-терапии, n=23

| Показатели | исходно | Через 3 месяца СИПАП | Δ, % | Норма | p |
|------------------|--------------------|----------------------|-------------------|--------|---------------|
| Фг, г/л | 3,4[3,2;3,6] | 3,0[2,9;3,4] | -9,4[-16,9;9,2] | 2-4 | 0,106 |
| фВ, % | 122,0[82,0;168,0] | 111,5[81,0;172,0] | -5,2[-13,8;5,4] | 50-160 | 0,371 |
| ИАП-1, ед/мл | 21,1[17,0;24,9] | 23,8[7,8;37,2] | -11,4[-43,2;39,9] | 7-43 | 0,975 |
| Д-д, нг/мл | 217,6[191,7;291,5] | 326,8[250,6;409,5] | 28,3[2,9;78,2] | 0-500 | 0,008* |
| ТАП-ИАП-1, нг/мл | 21,1[17,0;24,9] | 12,9[8,0;15,6] | -37,3[-57;-14,5] | 7-20 | 0,001* |
| ПАП, нг/мл | 142,6[83,4;195,8] | 103,7[24,5;251,2] | -35,6[-90,9;43,1] | 0-514 | 0,301 |

Примечание к таблице: Фг – фибриноген; фВ – фактор Виллебранда; ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; Д-д – д-димер; ТАП-ИАП-1 – комплекс тканевой активатор плазминогена/ИАП-1; ПАП – комплекс плазмин-α2-антиплазмин. * - достоверные различия (p<0,05).

Таблица 5. Динамика параметров вязкости цельной крови на фоне 3 месяцев СИПАП-терапии, n=23

| Показатели | исходно | Через 3 месяца СИПАП | Δ, % | Норма | p |
|------------|-----------------|----------------------|-------------------|-----------|---------------|
| η1, сПз | 5,79[5,31;6,73] | 5,5[5,1;6,1] | -5,24[-11,1;2,66] | 4,07-5,30 | 0,038* |
| η2, сПз | 32,3[26,9;38,3] | 29,2[27,0;34,5] | -3,1[-24,5;9,9] | 14-23 | 0,173 |
| η2/η1, ед. | 5,5[5,2;5,9] | 5,5[5,2;5,7] | -1,4[-10,5;11,1] | 3,26-4,44 | 0,758 |
| ηпл, сПз | 1,5[1,5;1,6] | 1,5[1,4;1,6] | -1,7[-7,7;3,0] | 1,45-3,26 | 0,130 |
| Гтк, % | 55,0[51,5;59,4] | 52,5[50,7;56,0] | -4,5[-8,6;1,4] | 44-53% | 0,011* |

Примечание к таблице: η1 – вязкость крови при высоких скоростях сдвига (артерии); η2 – вязкость крови при низких скоростях сдвига (вены, микроциркуляторное русло); η2/η1 – агрегация эритроцитов; ηпл – вязкость плазмы; Гтк-гематокрит. * - достоверные различия (p<0,05).

что гематокрит снизился до нормальных показателей. В то же время, параметры вязкости цельной крови и агрегации эритроцитов снизились, но остались выше нормальных значений.

Обсуждение

Все изученные параметры вязкости цельной крови, кроме вязкости плазмы, исходно были выше нормальных показателей, что скорее всего связано не только с тяжелой степенью СОАС, но и с наличием артериальной гипертонии у исследуемых. Известно, что артериальная гипертония может повысить вязкость цельной крови, агрегационную способность эритроцитов и гематокрит [44, 45]. После длительной СИПАП-терапии выявлено снижение вязкости цельной крови при высоких скоростях сдвига (характеризующую вязкость крови в артериях) и снижение гематокрита до нормальных уровней. Однако, остальные показатели вязкости цельной крови не до-

стигли нормальных значений, что указывает на целесообразность дальнейших исследований по расширению показаний к дополнительному назначению антиагрегантной терапии у данной группы больных.

Превышение нормальных уровней комплекса ТАП-ИАП-1 в данной группе больных, может свидетельствовать об ингибировании системы эндогенного фибринолиза при тяжелых формах СОАС. После 3 месяцев СИПАП-терапии выявлено достоверное снижение уровня комплекса ТАП/ИАП-1 до нормальных критериев. Исходя из этих данных, можно утверждать о повышении активности фибринолитических процессов на фоне улучшения ночной оксигенации крови на фоне эффективного использования СИПАП-терапии. Подтверждением этому может служить сопутствующее статистически значимое повышение уровней продукта деградации фибрина - д-димера в пределах нормальных значений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shahar E, Whitney C, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jan;163(1):19-25.
2. Young T, Finn L, Peppard P et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *2008 Aug;31(8):1071-8.*
3. Ji-Eun Lee, Chul Hee Lee, Sun Joo Lee et al. Mortality of Patients with Obstructive Sleep Apnea in Korea *J Clin Sleep Med.* 2013 Oct 15; 9(10): 997–1002.
4. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension. *Sleep* 2001 Sep 15; 24 (6): 721–5.
5. Grote L, Hedner J, Peter J. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens.* 2000 Jun;18(6):679-85.
6. Akram Khan, Nimesh K. Patel, Daniel J. O'Hearn et al. Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea, *International Journal of Hypertension*, vol. 2013, Article ID 193010
7. Frenč S, Tudorache V, Ardelean C et al. Sleep apnea syndrome -- cause of resistance to treatment of arterial hypertension *Pneumologia.* 2011 Oct-Dec;60(4):202-7.
8. Logan A, Perlikowski S, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001 Dec;19(12):2271-7.
9. Litvin A.Yu., Mikhailova O.O., Elfimova E.M., Bugayev T.D. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension: bidirectional relationship. *Consilium Medicum.* 2015; 17 (10): 34–39.
10. Tolle FA, Judy WV, Yu PL, Markand ON. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 55: 1718–1724, 1983
11. Garpestad E, Katayama H, Parker JA, Ringler J, Lilly J, Yasuda T, Moore RH, Strauss HW, Weiss JW. Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive apneas. *J Appl Physiol* 73: 1743–1748, 1992
12. Schneider H, Schaub CD, Chen CA, Andreoni KA, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL, O'Donnell CP. Neural and local effects of hypoxia on cardiovascular responses to obstructive apnea. *J Appl Physiol* 88: 1093–1102, 2000
13. O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol* 80: 773–781, 1996
14. Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens.* 1997 Dec;15(12 Pt 2):1613-9.
15. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 119: 1085–1091, 2001
16. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 354–360, 2004
17. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2003;23:168–175.
18. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;49:2379–2393.
19. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, Harrison DG, Hornig B, Drexler H. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: Role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation.* 2002
20. Guazzi M, Arena R. Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation. *Heart.* 2009 Feb;95(2):102-6.
21. Shimizu M, Kamio K, Haida M et al. Platelet activation in patients with obstructive sleep apnea syndrome and effects of nasal-continuous positive airway pressure. *Tokai J Exp Clin Med.* 2002 Dec;27(4):107-12.
22. Geiser T, Buck F, Meyer B et al. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration.* 2002;69(3):229-34.
23. Nobili L, Schiavi G, Bozano E et al. «Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome.» *Clin Hemorheol Microcirc.* 2000;22(1):21-7.
24. Steiner S, Jax T, Evers S et al. «Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk» *Cardiology.* 2005;104(2):92-6. Epub 2005 Jul 7.
25. Dikmenoğlu N, Ciftçi B, İleri E, Güven SF, Seringeç N, Aksoy Y, Ercil D. Erythrocyte deformability, plasma viscosity and oxidative status in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2006 Apr;7(3):255-61. Epub 2006 Mar 27.
26. Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax.* 2004 Sep;59(9):777-82.
27. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM et al. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Dec;162(6):2039-42.
28. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K et al. *Respirology.* Hypoxia-sensitive molecules may modulate the development of atherosclerosis in sleep apnoea syndrome 2006 Jan;11(1):24-31.
29. Ishikawa J, Hoshida S, Eguchi K et al. Increased low-grade inflammation and plasminogen-activator inhibitor-1 level in nondippers with sleep apnea syndrome. *J Hypertens.* 2008 Jun;26(6):1181-7.
30. Zamarrón C, Ricoy J, Riveiro A et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in obstructive sleep apnea patients with and without hypertension. 2008 May–Jun;186(3):151-6.
31. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981 Apr 18;1(8225):862-5
32. Parati, Carolina Lombardi, Jan Hedner et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension *Gianfranco Eur Respir J* 2013; 41: 523–538
33. Tazbirek M, Slowinska L, Skoczynski S et al. Short-term continuous positive airway pressure therapy reverses the pathological influence of obstructive sleep apnea on blood rheology parameters. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2009, 41(4):241-249
34. Hui DS, Ko FW, Fok JP, et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 2004 May;125(5):1768-75.
35. Akinnusi ME, Paasch LL, Szarpa KR et al. Impact of nasal continuous positive airway pressure therapy on markers of platelet activation in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration.* 2009;77(1):25-31
36. Zhang X, Yin K, Wang H et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on elderly Chinese patients with obstructive sleep apnea in the prethrombotic state. *Chin Med J (Engl).* 2003 Sep;116(9):1426-8.
37. von Känel R, Loredó J, Ancoli-Israel S et al. Association

- between sleep apnea severity and blood coagulability: Treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Breath*. 2006 Sep;10(3):139-46.
38. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kuehnlein PP et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J*. 2003 Aug;22(2):251-7.
39. De Santis S, Cambi J, Tatti P, Bellussi L, Passali D. Changes in ghrelin, leptin and pro-inflammatory cytokines after therapy in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) patients. *Otolaryngol Pol*. 2015;69(2):1-8.
40. Бугаев Т.Д., Елфимова Е.М., Агеева Н.В., Добровольский А.Б., Литвин А.Ю. Маркеры активации системы гемостаза у больных с синдромом обструктивного апноэ сна, возможности краткосрочной СИПАП-терапии. Системные гипертензии, 2016.-N 4.-С.41-46 / Bugaev T.D., Elfimova E.M., Ageeva N.V., Dobrovolskiy A.B., Litvin A.Yu. Coagulation markers in patients with obstructive sleep apnea syndrome and effects of continuous positive airway pressure. System hypertension, 2016.-N4.-p.41-46.
41. Агеева Н.В. Состояние периферической гемодинамики, микроциркуляции и реологических свойств крови у больных семейной гиперхолестеринемией при медикаментозном и экстракорпоральном методах лечения. Автореф. дис. канд. мед. наук. -Москва, 1998г. - 26 с. / Ageeva N.V. The state of peripheral hemodynamics, microcirculation and rheological properties of blood in patients with familial hypercholesterolemia on medical and extracorporeal treatment. Author's abstract. Moscow, 1998. - p. 26
42. Stradling J.R. Handbook of sleep-related breathing disorders //Published Oxford. - New York: Oxford University Press. - 1993. - p. 296.
43. Литвин А.Я., Чазова И.Е., Данилов Н.М., Елфимова Е.М. Метод определения показаний к полисомнографии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. Автор: Федеральное государственное учреждение «Российский кардиологический научный производственный комплекс Федерального агентства по высокотехнологичной медицине помощи» RU 2412644 C1 МПК А61В 5/00 (2006.01). (№) 2009136052/14; 29.09.2009; опубл. 27.02.2011, № 6. / RU 2412644 C1 МПК А61В 5/00 (2006.01). Method for determination of indications for polysomnography in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Litvin A.Y., Chazova I.E., Danilov N.M., Elfimova E.M./Proprietor: Federal'noe Gosudarstvennoe Uchrezhdenie "Rossijskij kardiologicheskij nauchnoproizvodstvennyj kompleks Federal'nogo agentstva po vysokotekhnologichnoj meditsinskoj pomoshchi" (RU) - № 2009136052/14; 29.09.2009; publ. 27.02.2011, Bull. № 6.
44. Razavian S, Del Pino M, Simon A, Levenson J. Increase in erythrocyte disaggregation shear stress in hypertension. *Hypertension*. 1992 Aug;20(2):247-52.
45. Letcher R, Chien S, Pickering T, et al. Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. Role of fibrinogen and concentration. *Am J Med*. 1981 Jun;70(6):1195-1202.

ВЛИЯНИЕ ТАКТИКИ АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СО СТОЙКИМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА

Гетман С. И.

СПб ГБУЗ КДП № 1 Приморского района

THE INFLUENCE OF AMBULATORY OBSERVATION TACTIC ON THE PATIENTS COMPLIANCE AND CLINICAL OUTCOMES OF PATIENTS WITH PERSISTENT VIOLATIONS OF RHYTHM

Getman S. I.

Spb GBUZ KDP No. 1 Primorsky district

АННОТАЦИЯ

В исследовании проанализировано влияние активного амбулаторного наблюдения на отдаленный прогноз у пациентов со стойкими нарушениями ритма.

Методы: обследовано 652 пациента. 1 группа: пациенты с желудочковой экстрасистолией – 96 человек от 18 до 89 лет. 2 группа: пациенты с наджелудочковой экстрасистолией – 343 человека от 17 до 83 лет. 3 группа: пациенты с комбинированным нарушением ритма (наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия) – 106 пациентов от 18 до 87 лет. За пациентами с нарушениями ритма вели активное наблюдение с ежемесячными вызовами к врачу поликлиники. Для сравнения была набрана контрольная группа – 159 человек от 17 до 89 лет, у которых не фиксировали нарушений ритма при обращении, за ними вели наблюдение обычным путем. Длительность наблюдения составила 2 года.

Результаты: к завершению исследования у активно наблюдаемых пациентов значимо снизился класс хронической сердечной недостаточности (1,1 против 1,5 в контрольной группе, $P < 0,05$) и уровень АД ($120 \pm 7/77 \pm 4$ мм рт. ст. против $134 \pm 18/81 \pm 8$ мм рт. ст. $P < 0,01/P < 0,05$). Частота неблагоприятных событий у активно наблюдаемых больных с нарушениями ритма составила 17,43%, а у больных контрольной группы 21,38%. У активно наблюдаемых пациентов уровень комплайенса оказался достоверно выше, чем в группе контроля.

Выводы: активное амбулаторное наблюдение за больными с нарушением ритма способствует существенному улучшению клинико-функциональных показателей обследуемых пациентов. Одним из основных механизмов реализации положительных эффектов активного наблюдения за больными является повышение приверженности пациентов к проводимому лечению.

Ключевые слова: нарушение ритма сердца, комплайнс

SUMMARY

Synopsis. The research analyzes the influence of active dispensary monitoring on the distant forecast for patients with persistent arrhythmias.

Methods: 652 patients were examined. Group #1: patients with ventricular extrasystole – 92 people age 18 to 89. Group #2: patients with supraventricular extrasystole – 343 people age 17 to 83. Group #3: patients with combined arrhythmia (both ventricular and supraventricular extrasystole) – 106 people age 18 to 87. Patients with arrhythmias were actively monitored with monthly visits to the doctor at outpatient clinic. To make a comparison there was formed a reference group of 159 people age 17 to 89 whose arrhythmias were not fixed during their visit to the clinic. They were monitored in a usual way. The duration of monitoring was 2 years.

Results: By the end of the research those patients who had been actively monitored showed significant decrease of class of chronic heart failure (1,1 versus 1,5 in control group, $P < 0,05$) and of arterial blood pressure ($120 \pm 7/77 \pm 4$ mm Hg versus $134 \pm 18/81 \pm 8$ mm Hg, $P < 0,01/P < 0,05$). Frequency of adverse events among actively monitored patients with arrhythmias was 17,43%, as for the patients of control group it was 20,75%. The level of compliance turned out to be significantly higher among actively monitored patients than that of the control group.

Conclusion: active ambulatory monitoring of patients with arrhythmia stimulates significant improvement of clinical and functional parameters of the patients. One of the main mechanisms of realization of the positive effects of active monitoring of patients is the increase of patients' adherence to provided therapy.

Keywords: violations of rhythm of the heart, compliance

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гетман
Светлана Ивановна

к.м.н., СПб ГБУЗ КДП № 1 Приморского района.
г. Санкт-Петербург, Приморский пр., д. 3, лит. А. Тел.: 8-911-757-10-99, E-mail: sig.spb@mail.ru.
Ответственный за связь с редакцией.

Введение

Аритмии повседневно встречаются во врачебной практике, являясь одной из частых причин обращения за медицинской помощью к кардиологу. Нарушения сердечного ритма являются частыми и значимыми осложнениями различных заболеваний, и, в свою очередь, могут вызывать тяжелые осложнения, зачастую определяющие прогноз для труда и жизни больных. В связи с этим, проблемы аритмии становятся особенно актуальными. Самыми распространенными нарушениями сердечного ритма являются экстрасистолия, а также постоянная и пароксизмальная формы мерцательной аритмии [1]. Мерцательная аритмия (МА) является причиной ишемического инсульта. Часто инсульт возникает у больных, которые не знают о её существовании. Кардиоцеребральная эмболия обуславливает развитие 30 – 40 % всех случаев ишемического инсульта [2]. Острые нарушения мозгового кровообращения представляют существенную проблему и для лиц трудоспособного возраста, так не менее 20 % случаев приходится на больных моложе 50 лет [3]. Поэтому, большее значение имеет изучение ранних маркеров мерцательной аритмии. Почти не разработаны вопросы амбулаторного наблюдения за данными пациентами, мало изучена приверженность больных с нарушением ритма медикаментозной терапии, есть лишь единичные сообщения по данной проблеме [4].

Цель работы

Определить влияние активного амбулаторного наблюдения за больными со стойкими нарушениями ритма на приверженность к проводимой терапии и исходы лечения.

Материалы и методы

Обследовано 652 пациента со стойкими нарушениями ритма в возрасте от 17 до 89 лет. В течение двух лет (с 2012 по 2014 год) к врачу-кардиологу консультативно-диагностической поликлиники обратились 4373 пациента. Всем обратившимся было проведено электрокардиографическое исследование в день посещения. У 652 из них при обращении были выявлены те или иные нарушения ритма (зафиксированы при регистрации ЭКГ в день визита, а также на предыдущих электрокардиограммах и суточных исследованиях ЭКГ по Холтеру). Эти лица и были включены в исследование (522 – мужчины и 130 – женщин), что составило 14,9 % от числа обратившихся за медицинской помощью. Средний возраст больных составил $67,8 \pm 15$ лет.

Из 652 больных была выделена та часть пациентов (545 человек), у которых нарушение ритма при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру были значимыми, то есть количество желудочковых и наджелудочковых экстрасистол превышало допустимую норму по А. Дабровски и др. 1998 [5]. Молодежь до 31 года: допустимо 10 – 50/24 часа ЖЭ, в том числе полиморфные. Взрослые 31 – 40 лет: допустимо 50 – 100/24 часа ЖЭ, в том числе полиморфные. Взрослые 41 – 60 лет: допустимо 50 – 100/24 часа ЖЭ, в том числе полиморфные и суправентрикулярная экстрасистолия 50 – 100/24 часа. Взрослые старше 60 лет: допустимо 100 – 500/24 часа ЖЭ, в том числе полиморфные и парные, суправентрикулярная экстрасистолия 100 – 1000/24 часа.

Данные пациенты были разделены на 3 группы с целью оценки частоты желудочковых и наджелудочковых аритмий:

- 1 – я группа: пациенты с желудочковой экстрасистолией – 96 человек (80 мужчин и 16 женщин). Средний возраст их составил 68 лет (18 – 89).

- 2 – я группа: пациенты с наджелудочковой экстрасистолией – 343 человека (271 мужчина и 72 женщины). Средний возраст их составил 67 лет (17 – 83).

- 3 – я группа: пациенты с комбинированным нарушением ритма (наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия) – 106 пациентов (94 мужчины и 12 женщин). Средний возраст их составил 65 лет (18 – 87).

За пациентами с нарушениями ритма вели активное на-

блюдение с ежемесячными вызовами к врачу поликлиники. При неявке пациента в срок выполняли вызов по телефону.

Для сравнения была набрана контрольная группа пациентов (159 человек: 123 мужчины и 36 женщин) у которых не фиксировали нарушений ритма при обращении к кардиологу в день визита и на предыдущие электрокардиограммах, за которыми затем вели наблюдения обычным путем, то есть больные обращались в поликлинику по требованию. Средний возраст пациентов составил 62 года (17 – 89).

Пациенты всех исследуемых групп (активная и контрольная) были сопоставимы по возрасту, половому составу, тяжести течения основного заболевания, спектру сопутствующей патологии и объему проводимого лечения. Больные различались по наличию нарушения ритма и, соответственно, по приему антиаритмической терапии (таблица 1).

Таблица 1. Основные клинические характеристики пациентов исследуемой и контрольной групп

| Показатель | Группы пациентов | |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Исследуемая группа (N=545) | Контрольная группа (N=159) |
| Пол | м-445 / ж-100 | М-123 / ж-36 |
| Возраст, годы | 66,6±15 | 62,1±14 |
| Масса тела, кг | 81,3±1,6 | 78±1,5 |
| Рост, см | 172,2±1,0 | 170±1,9 |
| Средний ФК стенокардии | 1,3 | 1,4 |
| ГБ, б-ные (%) | 454 (83,3%) | 134 (84,5%) |
| Средняя стадия АГ | 1,9 | 2,1 |
| СД, б-ные (%) | 80 (14,7%) | 22 (14%) |
| Средний ФК ХСН | 1,56 | 1,7 |
| Средняя стадия ХСН | 1,4 | 1,4 |
| Средний риск ССЗ | 3,2 | 3,3 |

Примечание: * – достоверных различий по перечисленным в таблице показателям между пациентами обеих групп не выявлено ($p > 0,05$)

Длительность наблюдения составила 2 года для каждого из включенных в исследование пациентов. Контрольное обследование больным выполняли исходно (при обращении за медицинской помощью к кардиологу), через 12 и 24 месяца после включения в исследование.

Объем обследования в каждой контрольной точке включал: полный врачебный осмотр с заполнением формализованной истории болезни; лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимическое исследование крови – калий, натрий, магний, хлор, глюкоза, липидный спектр, креатинин, общий белок, коагулограмма, гормоны щитовидной железы Т3, Т4, ТТГ); инструментальные исследования (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография); исследование комплайенса (вопросник Мориски – Грина, анкета для исследования комплайенса, подсчет упаковок из-под лекарств). Вопросник Мориски – Грина [6], для оценки приверженности больных к назначенному лечению содержал 4 вопроса:

1. Забывали ли Вы когда-нибудь принять препараты?
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием?

Комплаентными согласно данному тесту являются больные, набравшие 4 балла, некомплаентными – менее 3 баллов, от 3 до 4 баллов – относительно комплаентными.

В процессе наблюдения за больными всех групп учиты-

вали: количество внеплановых обращений «по требованию»; число госпитализаций в связи с обострением течения аритмии и сердечно-сосудистых заболеваний; количество и характер событий связанных с осложнениями сердечно-сосудистых заболеваний (перенесенные инфаркты, инсульты, эмболии); число летальных исходов, связанных и не связанных с болезнями сердечно-сосудистой системы (конечная точка); в качестве комбинированной конечной точки рассматривали: госпитализации по поводу обострений сердечно-сосудистых заболеваний, осложнения и летальные исходы, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ STATISTICA 6.0.

Результаты

Динамика клинического статуса обследованных больных На фоне проводимого лечения (антиангинальная, анти-

гипертензивная, антикоагулянтная, антиаритмическая терапия) у пациентов обследованных групп отмечено достоверное снижение функционального класса хронической сердечной недостаточности (ФК). Уровень систолического артериального давления (САД) у пациентов всех групп к завершению исследования достоверно понизился в сравнении с исходным. Между тем, у больных контрольной группы положительная динамика САД была менее выраженной. В итоге, при сравнении активно наблюдаемых больных с группой контроля САД оказалось значимо ниже у активно наблюдаемых пациентов. Динамика уровня диастолического артериального давления (ДАД) у больных обследованных групп была аналогичной. В результате через 2 года наблюдения ДАД оказалось достоверно более низким у активно наблюдаемых больных. ЧСС у активно наблюдаемых пациентов к завершению исследования также была достоверно более низкой, чем в группе контроля (таблица 2).

Таблица 2. Динамика основных показателей клинического статуса у активно наблюдаемых больных с нарушением ритма и у группы контроля, наблюдаемой традиционно (M±S)

| Показатель | Группы обследуемых | Исходно (точка 1) | 12мес (точка 2) | 24мес (точка 3) |
|----------------------------------|---------------------|-------------------|---------------------------|----------------------------|
| ФК сердечной недостаточности, ед | Активно наблюдаемые | 1,56 | 1,29* | 1,09* ^{#&} |
| | Контрольная | 1,7 | 1,48* | 1,51* |
| Стадии АГ | Активно наблюдаемые | 1,93±0,11 | 1,97±0,11 | 1,97±0,11 |
| | Контрольная | 2,07±0,13 | 2,12±0,14 | 2,23±0,14 |
| Систолическое АД, мм рт. ст. | Активно наблюдаемые | 160±2,3 | 127±1,6* ^{&} | 120±0,8* ^{#&} |
| | Контрольная | 160±2,5 | 138±2,2* | 134±2,3* |
| Диастолическое АД, мм рт. ст. | Активно наблюдаемые | 83±1,1 | 79±0,6* ^{&} | 77±0,5* ^{#&} |
| | Контрольная | 86±1,1 | 83±1,1* | 81±1,01* |
| ЧСС, уд/мин | Активно наблюдаемые | 101±3 | 70±0,8* | 68±0,7* ^{#&} |
| | Контрольная | 105±3 | 72±1,2* | 70±0,8* |

Примечание: активно наблюдаемые – 3 группы больных с нарушениями ритма; контрольная – группа пациентов без аритмий, наблюдаемые обычным путем * – различие с исходными данными достоверно ($p < 0,05$)
– различие данных в группе при сравнении между второй (6 мес) и третьей (12 мес) точками наблюдения достоверно ($p < 0,05$)
& – различие данных между пациентами сравниваемых групп достоверно.

Таблица 3. Частота коррекции антиаритмической, антиангинальной и антигипертензивной терапии у больных исследуемых групп

| Направление фармакотерапии | Группы наблюдения | Коррекция лечения | |
|----------------------------|-------------------|---|--------------|
| | | выполняли | не выполняли |
| Антиаритмическая | Исследуемая | 245 (45,2%)* 1 раз — 119 (21,9%) 2 раза — 89 (16,4%) 3 раза — 37 (6,9%) | 300 (54,8%)* |
| | Контрольная | 0 | 0 |
| Антиангинальная | Исследуемая | 209 (38,4%)* 1 раз — 141 (26%) 2 раза — 53 (9,7%) 3 раза — 15 (2,7%) | 336 (61,6%)* |
| | Контрольная | 11 (6,9%) 1 раз — 11 (6,9%) | 148 (93,1%) |
| Антигипертензивная | Исследуемая | 336 (61,6%)* 1 раз — 179 (32,9%) 2 раза — 105 (19,2%) ≥3 раз — 52 (9,6%) | 209 (38,4%)* |
| | Контрольная | 30 (19%) 1 раз — 25 (15,5%) 2 раза — 5 (3,5%) | 129 (81,0%) |

Примечание. * — различие данных между больными исследуемых групп достоверно ($P < 0,05$).

Таблица 4. Кардиоваскулярные события, имевшие место у активно наблюдаемых больных в течение 2 лет с момента включения в исследование

| Неблагоприятные события | 1 группа N = 96 | | 2 группа N = 343 | | 3 группа N = 106 | | P<0,05 |
|--|-----------------|-----|------------------|------|------------------|------|---|
| | Абс. число | % | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| Госпитализации по неотложным показаниям | 18 | 3,3 | 45 | 8,3 | 11 | 2,02 | P ₁₋₂ <0,05; P ₂₋₃ <0,05 |
| Осложнения несмертельные (инфаркт, инсульт, эмболии) | 3 | 0,6 | 6 | 1,1 | 4 | 0,7 | |
| Летальные исходы из-за сердечно-сосудистых болезней | 0 | 0 | 7 | 1,3 | 1 | 0,2 | P ₁₋₂ <0,05; P ₂₋₃ <0,05 |
| Все неблагоприятные события (комбинированный критерий) | 21 | 3,9 | 58 | 10,6 | 16 | 2,9 | P ₁₋₂ <0,05; P ₂₋₃ <0,05 |

Примечание: различия между пациентами изучаемых групп достоверны (P<0,05).

1 группа – пациенты с желудочковыми нарушениями ритма; 2 группа – пациенты с наджелудочковыми нарушениями ритма;

3 группа – пациенты с комбинацией желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма

Анализ тактики лечения у пациентов обследованных групп

Антикоагулянтную терапию проводили пациентам во всех обследованных группах. В качестве основного антитромботического лекарственного препарата использовали ацетилсалициловую кислоту (45,1 % активно наблюдаемых пациентов и 86,2 % больных контрольной группы). У остальных пациентов применяли клопидогрел, непрямой антикоагулянт – варфарин и новые пероральные антикоагулянты: дабигатран, ривароксабан и апиксабан. При индивидуализированном анализе показаний к использованию непрямых антикоагулянтов выяснилось, что они были назначены 65 % больных из числа нуждающихся. И только у половины пациентов, принимающих варфарин, уровень МНО находился в диапазоне от 2 до 3. В исследовании зафиксированы случаи ТЭЛА на фоне отмены тройной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, а также ОНМК как на фоне достаточной дозировки варфарина (МНО в диапазоне от 2 до 3), так и в случаях отсутствия контроля уровня МНО со стороны пациентов с высоким и очень высоким риском развития тромбозов. Таким образом, лишь у части больных противосвертывающее лечение было адекватным, как в смысле назначения непрямых антикоагулянтов, так и в отношении достижения необходимого уровня антикоагулянтного эффекта, судя по итогам определения МНО (таблица 3).

Антигипертензивную терапию у активно наблюдаемых пациентов корректировали у 336 пациентов (61,6 %), причем однократно – у 179 человек (32,9 %), двукратно – у 105 человек (19,2 %), трехкратно и чаще – у 52 человек (9,6 %). Не изменяли лечение у 209 человек (38,4 %). В контрольной группе антигипертензивную терапию корректировали только у 30 пациентов (19 %): однократно – у 25 человек (15,5 %) и двукратно – у 5 человек (3,5 %). Проводилась коррекция дозы, добавление препарата другой группы или замена препарата. У 129 пациентов группы контроля (81 %) гипотензивное лечение оставалось неизменным на протяжении всего времени наблюдения, что значительно чаще, чем у активно наблюдаемых больных (p<0,05).

В отношении антиангинальной терапии ситуация выглядит следующим образом: у активно наблюдаемых пациентов лечение изменяли у 209 пациентов (38,4 %), причем 1 раз – у 141 человека (26 %), дважды – у 53 человек (9,7 %) и трижды – у 15 человек (2,7 %). Не меняли лечение у 336 пациентов (61,6 %). В контрольной группе антиангинальную терапию однократно корректировали только у 11 человек (6,9 %), а у остальных 148 человек (93,1 %) объем и характер терапии оставались неизменными, что достоверно выше, чем у активно наблюдаемых больных (p<0,05).

Антиаритмическую терапию корректировали у 245 (45,2 %) больных с нарушением ритма, причем 1 раз корректировали у 119 (21,9 %), дважды – у 89 человек (16,4 %) и трижды – у 37 человек (6,9 %). У 300 человек (55 %) антиаритмиче-

скую терапию не изменяли. Антиаритмическая терапия была представлена следующими лекарственными средствами: кордарон, аллапинин, соталол, бета-блокаторы, антагонисты Са каналов, дигоксин, препараты калия. Проводилась коррекция дозы, кратности приема, добавление препарата другой группы, отмена и замена препарата.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при ежемесячных активных визитах к врачу коррекция лекарственной терапии ИБС, АГ и аритмии выполнялась чаще, чем при обычном режиме наблюдения. При предположительно одинаковой потребности пациентов обследованных групп в изменениях лечения активное наблюдение предполагает более гибкий подход к медикаментозной терапии.

Прогноз у обследованных больных в зависимости от тактики амбулаторного наблюдения

В качестве неблагоприятных событий, влияющих на прогноз обследованных больных, рассматривали: госпитализации в связи с обострением течения аритмии и сердечно-сосудистых заболеваний в период наблюдения; несмертельные осложнения сердечно-сосудистой патологии в период наблюдения – перенесенные инфаркты, инсульты, эмболии, накопец, летальные исходы, связанные с болезнями сердечно-сосудистой системы. Для комплексной характеристики риска сердечно-сосудистых осложнений использовали комбинированный показатель, включающий: число госпитализаций по поводу обострения аритмии, сосудистых осложнений и летальных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (комбинированная конечная точка). Статистика перечисленных событий, распределенная по изучаемым группам пациентов, представлена в таблице 4.

У активно наблюдаемых пациентов в группе с преимущественно наджелудочковыми нарушениями ритма значительно чаще требовались госпитализации по неотложным показаниям (45 госпитализаций против 18 и 11, P<0,05), кроме того у них отмечено значительно большее число летальных исходов (7 против 1 и 0). Число несмертельных осложнений у активно наблюдаемых больных достоверно не отличалось. Так в группе с преимущественно желудочковыми нарушениями ритма зарегистрировано 3 осложнения (инсульт и 2 инфаркта миокарда), в группе с преимущественно наджелудочковыми нарушениями ритма 6 осложнений (5 инсультов и тромбозомалия мелких ветвей легочной артерии) и в группе с комбинированными нарушениями ритма 4 осложнения (4 инсульта).

В группе контроля зафиксировано 2 летальных исхода (1 был связан со злокачественной опухолью кишечника IV степени, и еще 1 с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности), 15 нелетальных осложнений (2 тромбозомалии мелких ветвей легочной артерии, 7 инфарктов миокарда, 6 инсультов) и 17 госпитализаций по неотложным показаниям (таблица 5).

За период исследования у части пациентов наблюдалась эволюция аритмии в более тяжелую форму. Так, в группе с преимущественно наджелудочковыми нарушениями ритма у 15 пациентов с частой наджелудочковой экстрасистолией (НЭ), зафиксированной ранее, впервые возникла фибрилляция предсердий, что явилось причиной их экстренной госпитализации. В группе с комбинированными нарушениями ритма таких пациентов оказалось трое. В группе с преимущественно желудочковыми нарушениями ритма у 4 пациентов зафиксировано появление более частых и групповых желудочковых экстрасистол на ЭКГ, что явилось причиной их госпитализации по неотложным показаниям. В общей сложности у 18 пациентов из 545 обследованных больных в течение 24 месяцев зафиксирован переход частой НЭ в фибрилляцию предсердий, что составило 3,3 %. В группе контроля ни одного случая появления мерцательной аритмии зафиксировано не было ($p < 0,05$).

При оценке выживаемости с использованием комбинированной конечной точки выяснилось, что по критерию Кокса различие между кардиоваскулярным прогнозом у пациентов обследованных групп достоверно. Частота неблагоприятных событий у активно наблюдаемых больных с нарушениями ритма составил 17,43 %, а у больных контрольной группы, наблюдаемых обычным путем – 21,38 %.

Приверженность к лечению у больных обследованных групп

Состояние комплайенса исследовали у пациентов всех групп исходно, через 12 и 24 месяца наблюдения. Комплаентность оценивали по вопроснику Мориски – Грина и коэффициенту комплайенса, полученному при подсчете упаковок использованных лекарств. Кроме того, оценивали исполнительность пациентов, которую рассматривали как высокую (1 балл), если пациент собирал упаковки использованных лекарств и приносил их врачу при очередном визите. Если больной не выполнял этих рекомендаций, исполнительность оценивали, как низкую (0 баллов). В итоге, к завершению исследования у активно наблюдаемых пациентов с нарушением ритма число баллов по вопроснику Мориски – Грина, коэффициенту комплайенса и исполнительность оказались достоверно более высокими, чем в группе контроля (таблица 6).

На момент включения в исследование больные изучаемых групп не отличались значимо между собой по среднему количеству баллов при тестировании по вопроснику Мориски – Грина, коэффициенту комплайенса и исполнительности. Через 12 месяцев у активно наблюдаемых пациентов отмечены: достоверный рост числа баллов по тесту Мориски – Грина, повышение значения коэффициента комплайенса и показателя исполнительности. К 24-му месяцу наблюдения тенденция к росту степени приверженности к лечению у активно наблюдаемых больных сохранялась, хотя значимые изменения касались только исполнительности. У больных группы контроля средний балл по тесту Мориски – Грина и исполнительность не претерпели значимых изменений в течение всего времени наблюдения, лишь коэффициент комплайенса умеренно, но достоверно, повысился к 24-му месяцу наблюдения.

Среди особенностей каждого из основных показателей приверженности к лечению следует отметить: обратную взаимосвязь между величиной коэффициента комплайенса (КК) и числом принимаемых лекарств ($r = 0,29$, $p < 0,05$), в том числе – постоянно принимаемых лекарств ($r = 0,29$, $p < 0,05$). Подобные корреляции не обнаружены для итогов тестирования по вопроснику Мориски – Грина. В то же время, не отмечено ассоциаций КК с регулярностью приема лекарств или с динамикой этого показателя в процессе 2-х летнего наблюдения за больными. Величина КК в определенной мере зависит от того, по отношению к какому именно препарату его рассчитывают (рис 1).

Наиболее высокие значения показателя ($> 0,95$) отмечены для бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, варфарина и новых пероральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, аликсабан), нитратов. Средние уровни приверженности к лечению ($> 0,9$ КК $< 0,96$) свойственны амиодарону, калию, дигоксину, амлодипину, гипотиазиду и другим мочегонным. Относительно низкие значения КК ($< 0,9$) имеют редко используемые антиаритмические средства – соталол и аллапинин.

Таблица 5. Кардиоваскулярные события, имевшие место у исследуемых больных в течение 2 лет с момента включения в исследование

| Неблагоприятные события | Группы пациентов | |
|--|----------------------------|----------------------------|
| | Исследуемая группа (N=545) | Контрольная группа (N=159) |
| Госпитализации по неотложным показаниям | 74 (13,57 %) | 17 (10,69 %) |
| Осложнения несмертельные (инфаркт, инсульт, эмболии) | 13 (2,38 %) | 15 (9,43 %)* |
| Летальные исходы из-за сердечно-сосудистых болезней | 8 (1,46 %) | 1 (0,62 %) |
| Все неблагоприятные события (комбинированный критерий) | 95 (17,43 %) | 34 (21,38 %)* |

Примечание: * – различия между пациентами изучаемых групп достоверны ($P < 0,05$).

Таблица 6. Изменение показателей комплайенса у больных обследованных групп в течение 2-х летнего наблюдения (M±S)

| Параметры комплайенса | Группы больных | Исходно | 12мес наблюдения | 24мес наблюдения |
|-------------------------------|---------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|
| Число баллов по Мориски–Грину | Активно наблюдаемые | 2,1 ± 1,4 | 2,9 ± 1,2* [§] | 3,0 ± 0,75* [§] |
| | Контрольная | 1,9 ± 1,3 | 2,2 ± 1,1 | 2,1 ± 1,5 |
| Коэффициент комплайенса, ед | Активно наблюдаемые | 0,89 ± 0,10 | 0,94 ± 0,09* [§] | 0,96 ± 0,07* [§] |
| | Контрольная | 0,88 ± 0,11 | 0,90 ± 0,12 | 0,91 ± 0,10 [†] |
| Исполнительность, % больных | Активно наблюдаемые | 76,7 | 93,2* [§] | 98,5* [§] |
| | Контрольная | 74,1 | 70,7 | 72,2 |

Примечание: активно наблюдаемые – 3 группы с нарушениями ритма; контрольная – группа пациентов без аритмий, наблюдаемые обычным путем; * – различие данных по сравнению с исходными данными достоверно ($P < 0,05$); [†] – различие данных в группе при сравнении между второй (12 мес) и третьей (24 мес) точками достоверно ($P < 0,05$); [§] – различие данных между пациентами сравниваемых групп достоверно.

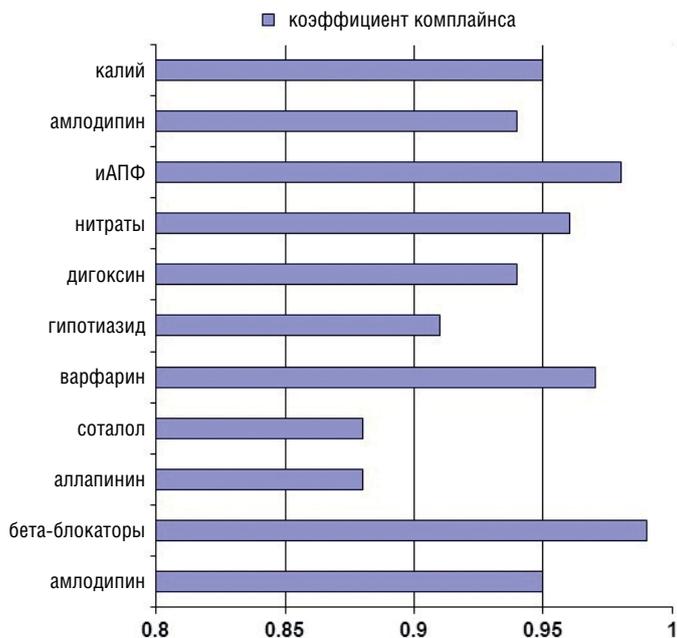


Рисунок 1. Величина коэффициента комплайенса (КК) для различных фармакологических средств и отдельных групп препаратов

Оказалось, что исполнительность, рассматриваемая как обязательность больных в отношении предоставления упаковок использованных лекарств, изменялась по закономерностям, сходным с динамикой числа баллов по вопроснику Мориски – Грина, а не КК. Показатель исполнительности тесно коррелировал с регулярностью приема лекарств ($R=0,73$, $p<0,001$), с фактом повышения регулярности приема лекарств, в процессе наблюдения ($R=0,75$, $p<0,001$), улучшением информированности больных о принимаемых лекарствах ($R=0,90$, $p<0,001$) и их дозах ($R=0,73$, $p<0,001$) к концу исследования. При этом не выявлено взаимосвязи исполнительности с числом визитов к врачу и прогнозом течения заболевания (таблица 7).

Таблица 7. Характеристика информированности пациентов о характере своего лечения и регулярности приема ими лекарств ($M\pm S$)

| Показатель | Группы наблюдения | |
|--|-------------------|-------------|
| | Исследуемая | Контрольная |
| Знание лекарств, ед | 1,2 ± 0,2 | 1,1 ± 0,3 |
| Знание доз, ед | 0,91 ± 0,3 | 0,86 ± 0,2 |
| Регулярность приема лекарств, ед | 3,5 ± 0,4 | 3,4 ± 0,55 |
| Улучшение знаний лекарств | 0,94 ± 0,2 * | 0,65 ± 0,47 |
| Улучшение знаний доз лекарств | 0,87 ± 0,32* | 0,60 ± 0,49 |
| Улучшение регулярности приема лекарств | 0,88 ± 0,32* | 0,61 ± 0,49 |

Примечание: * — различия с контролем достоверны, $P<0,05$.

Обсуждение

Результаты проведенной работы свидетельствуют о том, что активное ежемесячное амбулаторное наблюдение за больными с нарушением ритма способствует существенному улучшению клинико-функциональных показателей обследуемых пациентов: значительно снижается функциональный класс

хронической сердечной недостаточности, улучшается контроль частоты сердечных сокращений и АД, но не оказывает влияния на течение самой аритмии. Перечисленные эффекты сделали прогноз у больных с нарушением ритма более благоприятным. Одним из основных механизмов реализации положительных эффектов активного наблюдения за больными является повышение приверженности пациентов к проводимому лечению.

Итоги статистических расчетов позволяют утверждать, что достижение более высокого уровня приверженности к лечению (комплаинса) у больных с нарушением ритма оказалось главным результатом предложенной тактики активного наблюдения за пациентами, доказавшей способность положительно влиять на отдаленные исходы лечения. Данные некоторых публикаций свидетельствуют о том, что плохой комплаинс служит причиной декомпенсации ХСН не менее чем 21% пациентов [7], а высокий комплаинс значительно улучшает прогноз течения ХСН [8]. Расчеты показывают, что если бы пациенты принимали антагонисты кальция и бета-блокаторы в 80 – 99% предписанных случаев, то риск развития сердечно-сосудистых осложнений при мерцательной аритмии, связанных с нерегулярным приемом препаратов, снизился бы примерно в два раза [9]. Многочисленными исследованиями доказано, что чем реже больному предписано принимать препарат, тем выше итоговый комплаинс. Так, при гипотензивной терапии предписанный режим соблюдают: при однократном приеме препарата – 78,2% пациентов; при двукратном – 76,6; трехкратном – 69,34; четырехкратном – 59% пациентов [10]. Комбинированная терапия характеризуется более низким комплаинсом, чем монотерапия. Так, среди пациентов, получающих лечение по поводу ишемической болезни сердца и гипертонии, комплаинс гипотензивной терапии был существенно выше среди лиц, получающих только антигипертензивные препараты [11]. Наилучший комплаинс достигается, когда к лечению пациента привлекается команда из нескольких различных специалистов, а письменная и устная информация от медицинских сестер, фармацевтов не противоречит, а поддерживает информацию, полученную от лечащего врача [12].

Данные нашего исследования говорят о том, что непрямые антикоагулянты получают на амбулаторном этапе лечения только 65 % нуждающихся в них больных, но даже среди этой части пациентов ни у всех удается достичь требуемых значений МНО. Мировая статистика по этому вопросу также неутешительна; частота применения непрямых антикоагулянтов у больных МА с высоким риском тромбозов (в т.ч. перенесших инсульт), как в европейских странах, так и в некоторых восточно-азиатских регионах не превышает 22,2 % – 30,2 % [13–15], при этом требуемых значений МНО достигает менее половины пациентов [16,17].

В реальной клинической практике периодически возникает вопрос выбора между дезагрегантами и антикоагулянтами у пациентов с сочетанием стабильной ИБС и фибрилляцией предсердий. При вышеуказанном нарушении ритма в настоящее время приоритетным представляется терапия пероральными антикоагулянтами. В то же время наш анализ литературных данных выявил приверженность врачей к назначению, прежде всего, антиагрегантов, которые получают более 60 % больных. Наиболее часто проводится монотерапия аспирином, значительно реже – клопидогрелем и сочетанием этих двух дезагрегантов. В свою очередь, пероральные антикоагулянты получают только 48 % пациентов. У 28 % больных в лекарственных назначениях антитромботическая терапия не фигурирует [18]. Такие данные свидетельствуют о нацеленности практических врачей, прежде всего, на профилактику осложнений коронарного тромбоза и недооценку возможных тромбозообразующих осложнений, присущих ФП.

У 18 больных (3,3 %) с частой наджелудочковой экстрасистолией произошла трансформация аритмии в фибрилляцию предсердий, в то время как в контрольной группе ни одного случая появления мерцательной аритмии зафиксировано не было.

Это говорит о том, что тактика активного амбулаторного наблюдения не оказывает влияния на естественное течение аритмии как таковой, а лишь улучшает отдаленный прогноз у

пациентов со стойкими нарушениями ритма и проводимости, за счет своевременной коррекции и предупреждения возможных осложнений.

В литературных источниках упоминается о возможности трансформации частой и групповой наджелудочковой экстрасистолии в мерцательную аритмию у больных с пороками сердца (в первую очередь с митральным стенозом) и другими органическими заболеваниями сердца, при которых прогрессируют перегрузка и дилатация предсердий. Однако есть лишь единичные ссылки на исследования, в которых наблюдали переход частой и групповой наджелудочковой экстрасистолии в мерцательную аритмию [19,20].

Выводы

1. Выявлено, что активное амбулаторное наблюдение за больными с нарушением ритма способствует существенному улучшению клинико-функциональных показателей обследуемых пациентов: значительно снижается функциональный класс хронической сердечной недостаточности, улучшается контроль частоты сердечных сокращений и АД. Одним из основных механизмов реализации положительных эффектов активного наблюдения за больными является повышение приверженности пациентов к проводимому лечению.

2. Частота госпитализаций по неотложным показаниям, несмертельных кардиоваскулярных осложнений и смертей от сердечно-сосудистых причин в течение 2 лет оказалась достоверно меньше у больных с нарушениями ритма ежемесячно посещающих врача по сравнению с пациентами, наблюдаемыми традиционно.

3. У 18 больных (3,3 %) с частой наджелудочковой экстрасистолией в течение 2 лет наблюдения зафиксирован переход данной аритмии в фибрилляцию предсердий.

4. Наличие частой наджелудочковой экстрасистолии ассоциируется с более частым развитием мерцательной аритмии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Манак Н.А., Альхимович В.М., Гайдук В.Н. Руководство по кардиологии. – Мн.: Беларусь, 2003. – 624 с. / Manak N.A., Alkhimovich V.M., Gayduk V.N. Manual on Cardiology. - Mn.: Belarus, 2003. - 624 p.
2. Суслина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. – Москва: МЕДпресс. информ – 2008. – 288 с. / Suslina Z.A., Piradov M.A. Stroke: diagnosis, treatment, prevention. - Moscow: MEDPress. Inform - 2008. - 288 pp.
3. Бокарев И.Н. Атеросклероз – проблема современности // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – № 1. – С. 6–7. / Bokarev I.N. Atherosclerosis is a problem of our time // Thrombosis, hemostasis and rheology. - 2000. - № 1. - С. 6-7.
4. Mariscalco G., Cederlund B., Engstrom K.G. The clinical noncompliance of oral sotalol / magnesium for prophylactic treatment of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting // J. Card. Surg. – 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 281–286.
5. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ // М.: Медпрактика. – 1998. – 208 с. / Dabrowski A., Dabrowski B., Piotrovich R. 24-hour holter ECG monitoring; // M.: Medpraktika. - 1998. - 208 p.
6. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence // Med. Care. – 1986. – № 24. – P. 67–73.
7. Opasich C., Rapezzi C., Lucci D. et al. Precipitating factors and decision-making processes of short-term worsening heart failure despite "optimal" treatment (from the IN-CHF Registry) // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88. – № 4. – P. 382–387.
8. Bertel O., Conen D., Schwarz U. et al. [Does closely monitored control and therapy adjustment improve the prognosis in patients with severe heart insufficiency?] // Schweiz. Med. Wochenschr. – 1985. – Vol. 115. – № 50. – P. 1820–1823. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>, свободный. – Загл. с экрана.
9. Cramer J. A. Consequences of intermittent treatment for hypertension: the case for medication compliance and persistence // Am. J. Managed Care. – 1998. – Vol. 4. – № 11. – P. 1563–1568.
10. Christensen D. B., Williams B., Goldberg H. I. et al. Assessing compliance to antihypertensive medications using computer-based pharmacy records // Med. Care. – 1997. – Vol. 35. – № 11. – P. 1164–1170.
11. Monane M., Bohn R. L., Gurwitz J. H. et al. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly // Am. J. Hypertens. – 1997. – Vol. 10, № 7. – P. 697–704.
12. Katon W., Robinson P., Von Korff M. et al. A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care // Arch. Gen. Psychiatry. – 1996. – Vol. 53. – № 10. – P. 924–932.
13. Deplanque D., Leys D., Parnetti L. et al. Stroke prevention and atrial fibrillation: reasons leading to an inappropriate management. Main results of the SAFE II study // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 57, № 6. – P. 798–806.
14. Gandolfo C., Balestino M., Burrone A. et al. Stroke due to atrial fibrillation and the attitude to prescribing anticoagulant prevention in Italy. A prospective study of a consecutive stroke population admitted to a comprehensive stroke unit // J. Neurol. – 2008. – Vol. 255, № 6. – P. 796–802.
15. Weimar C., Benemann J., Katsarava Z. et al. Adherence and quality of oral anticoagulation in cerebrovascular disease patients with atrial fibrillation // Eur. Neurol. – 2008. – Vol. 60, № 3. – P. 142–148.
16. Ali S., Hong M., Antezano E.S., Mangat I. Evaluation and management of atrial fibrillation // Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets. – 2006. – Vol. 6, № 4. – P. 233–244.
17. Weimar C., Benemann J., Katsarava Z. et al. Adherence and quality of oral anticoagulation in cerebrovascular disease patients with atrial fibrillation // Eur. Neurol. – 2008. – Vol. 60, № 3. – P. 142–148.
18. Dewide W., Oirbans T., Verheugt F. et al., for the WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomized, controlled trial // Lancet. – 2013. – Vol. 381. – P. 1107–1115.
19. Добрых В.А., Еремеев А.Г., Тен Т.К. и соавт. Хронобиологические характеристики наджелудочковой экстрасистолии, предшествующей пароксизму фибрилляции предсердий // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 6. / Dobrykh V.A., Ereemeev A.G., Ten T.K., Kashina T.V., Semykina T.V., Uvarova I.V., Dogonashaeva A.A., Sedakov V.O. The chronobiological characteristics of the supraventricular extrasystoles prior to paroxysmal atrial fibrillation // Far Eastern Medical Journal. - 2014. - No. 1. - С. 6.
20. Еремеев А.Г. Вариабельность интервала сцепления наджелудочковой экстрасистолии у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 11. / Ereemeev A.G. Variability predectopic interval of supraventricular extrasystoles in patients with paroxysmal atrial fibrillation // Far Eastern Medical Journal. - 2015. - No.4. - С. 11.



РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
**АРТЕРИАЛЬНАЯ
ГИПЕРТОНИЯ**

2018

21-23 МАРТА 2018 ГОДА

ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ
ДО 15 ФЕВРАЛЯ 2018 ГОДА

WWW.GIPERTONIK.RU



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН И АБЛАЦИИ ФОКУСОВ РОТОРНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СРЕДНЕОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Сапельников О.В., Черкашин Д.И., Шлевков Н.Б., Николаева О.А., Жамбеев А.А., Салами Х.Ф., Партигулова А.С., Булдакова Н.А., Гришин И.Р., Ардус Д.Ф., Стукалова О.В., Ускач Т.М., Жиров И.В., Терещенко С.Н., Терновой С.Н., Акчурин Р.С.

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

COMPARATIVE EFFICACY OF PULMONARY VEIN ISOLATION VS ROTOR ABLATION IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION: MID-TERM RESULTS

Sapelnikov O.V., Cherkashin D.I., Shlevkov N.B., Nikolaeva O.A., Zhambeev A.A., Salami Kh.F., Partigulova A.S., Buldakova N.A., Grishin I.R., Ardus D.F., Stukalova O.V., Uskach T.M., Zhirov I.V., Tereshchenko S.N., Ternovoi S.N., Akchurin R.S.

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

РЕЗЮМЕ

Прогрессирование фибрилляции предсердий в большинстве случаев приводит к развитию персистирующей и постоянной форм заболевания, что существенно ухудшает качество жизни и прогноз больных. В настоящее время были предложены различные методы для лечения пациентов с персистирующей и длительноперсистирующей фибрилляцией предсердий. Наиболее интересным на наш взгляд представляется воздействие на очаги роторной активности, показавший многообещающие результаты. Мы провели исследование, целью которого было сравнить эффективность обычной процедуры антральной изоляции легочных вен с процедурой дополненной воздействием на очаги роторной активности, выявленные с применением не инвазивного картирования, у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, роторы, не инвазивное картирование

SUMMARY

Progression of atrial fibrillation in most cases leads to persistent and long persistent forms. It's significantly worsens the quality of life and the prognosis of patients. Various methods have been proposed for the treatment. All of them are aimed at restoration and maintenance of sinus rhythm. The most interesting in our opinion is the focal impulse and rotor modulation. We compared the efficacy of the PVI procedure and the PVI procedure supplemented focal impulse and rotor modulation which was detected by noninvasive mapping in patients with persistent atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation, rotors, noninvasive mapping

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

| | |
|--|--|
| Черкашин Дмитрий Игоревич | кандидат медицинских наук, кардиохирург отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Шлевков Николай Борисович | кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Николаева Ольга Андреевна | аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Жамбеев Азамат Амурбиевич | аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Салами Хусейн Фаез | аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Партигулова Алла Станиславовна | врач-кардиолог отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 89161263124. E-mail: allastanislavna@mail.ru |
| Булдакова Надежда Анатольевна | аспирант отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Гришин Игорь Романович | кандидат медицинских наук, кардиохирург отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Ардус Дарин Фаресовна | студент лечебного факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2. |
| Стукалова Ольга Владимировна | кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Ускач Татьяна Марковна | доктор медицинских наук, зав. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Жиров Игорь Витальевич | доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Терещенко Сергей Николаевич | доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Терновой Сергей Константинович | доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Акчурин Ренат Сулейманович | академик РАН, профессор, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Ответственные за связь с редакцией: Сапельников Олег Валерьевич | кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. E-mail: sapelnikovov@mail.ru |

Введение

Фибрилляция предсердий является самым распространенным нарушением ритма в структуре аритмий. Кроме того, имеющиеся на сегодняшний день терапевтические мишени оставляют скорее больше вопросов, чем ответов. С течением времени, при отсутствии адекватной тактики лечения, естественное течение заболевания приводит к развитию персистирующей, длительно персистирующей и постоянной форм фибрилляции предсердий (ФП). В конечном итоге, это способствует развитию/прогрессированию сердечной недостаточности, существенно ухудшая качество жизни и прогноз пациентов. По результатам крупного канадского регистра более половины больных с пароксизмальной ФП через 10 лет имеют персистирующую форму мерцательной аритмии или погибают [1]. Неоспоримым является и тот факт, что применение лишь медикаментозной терапии совершенно недостаточно для контроля ритма у пациентов с ФП (в особенности с персистирующей ФП). Таким образом, тактика в отношении данной категории больных на сегодняшний день до конца не определена. Некоторые рандомизированные исследования поддерживают использование катетерной абляции у пациентов с персистирующей и длительно-персистирующей формами ФП [2]. Тем не менее, долгосрочная эффективность интервенционного лечения по-прежнему остается краеугольным камнем ввиду отсутствия убедительных данных о влиянии радиочастотной абляции (РЧА) на прогноз больных с ФП. Возможно результаты исследований CABANA и EAST — AFNET 4 помогут получить первоначальные ответы на эти вопросы.

Исследователями неоднократно предприняты попытки выйти за рамки одной лишь изоляции устья легочных вен, включая проведение дополнительных линий с замыканием на анатомических структурах, изоляцию ушка левого предсердия, выявление и абляцию фракционированных потенциалов. Но наиболее

интересной нам представляется разработанная S.M.Narayan и коллегами методика фазового картирования устойчивых очагов – роторов. В опубликованном недавно исследовании CONFIRM были описаны свойства и локализации роторных очагов, а также продемонстрированы эпизоды восстановления синусового ритма во время процедуры абляции. Эффективность абляции роторных очагов по сравнению с обычной изоляцией ЛВ по данным исследования оказалась весьма многообещающей [4,5]. Кроме того, стало возможным выявление роторов с применением неинвазивных технологий, базирующееся на МР или КТ реконструкции трехмерной модели сердца совмещенной с записью поверхностной многоканальной ЭКГ при помощи системы Cardiolsight (Medtronic) и ее отечественного аналога – системы Амикард. Мы провели исследование, целью которого стало сравнение эффективности процедуры изоляции устья легочных вен с РЧА дополненной абляцией роторных очагов выявленных при помощи неинвазивного картирования.

Материал и методы

Мы проанализировали и представили интраоперационные результаты сравнительной 6-месячной эффективности РЧА персистирующей и длительно персистирующей форм ФП. Всего в исследование было включено 80 пациентов. Все пациенты информировались о необходимости записи ЭКГ и информировании врача при возникновении жалоб на перебои в работе сердца. 57 больным выполнена антральная изоляция ЛВ под контролем нефлюороскопической 3D-навигации (EnSite Velocity). РЧА выполнялась при помощи навигационного оборудования Ensite Velocity (St.Jude Medical, USA) и орошаемых абляционных электродов Blazer Open Irrigated (Boston Scientific, USA). Рутинно использовалась внутрисердечная ЭхоКГ (AcuNav, Siemens). Эффективность процедуры оценивалась путем контрольных визитов пациента на

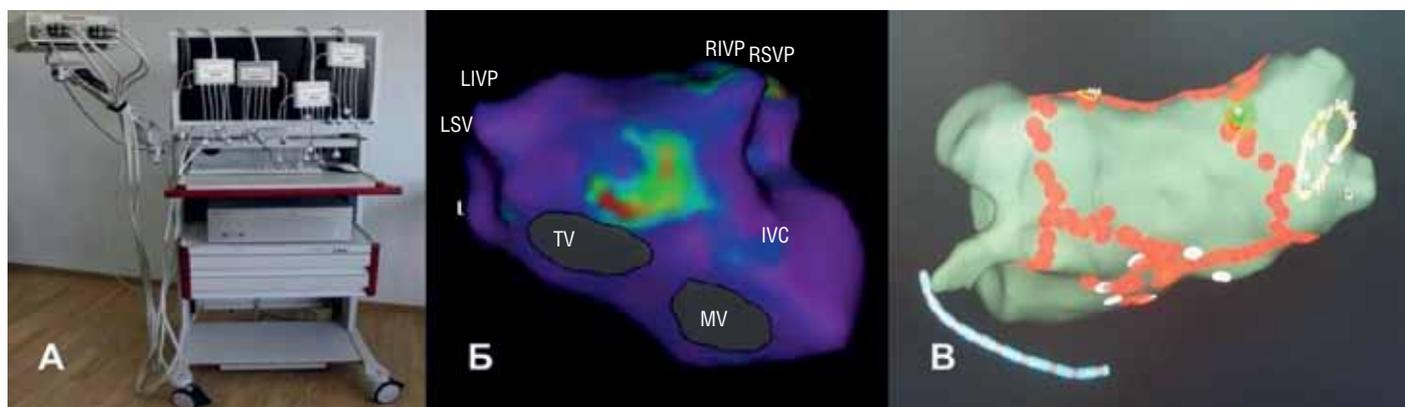


Рисунок 1. А-Система неинвазивного картирования АмиКард; Б- изображение, полученное путем неинвазивного картирования; В- абляция в области ротора

Таблица 1. Клинико демографическая характеристика пациентов

| | NAV1 (N=57) | ROT (N=23) | p |
|-------------------------------|--------------|---------------|-------|
| Женский пол, % | 42.1% | 43.5% | - |
| Возраст, лет | 60.77±10.45 | 59.49±9.05 | - |
| Длительность анамнеза ФП, мес | 71.44±68.72* | 90.63±73.4* | 0,039 |
| Индекс массы тела | 28.68±5.31 | 29.80±4.66 | - |
| CHA2DS2VASC, баллы | 2.36±1.49 | 2.42±1.33 | - |
| ФК ФП по EHRA | 3.08±0.66 | 3.01±0.49 | - |
| Объем ЛП, мл | 69.96±18.71* | 82.84±19.77 * | 0,023 |
| Размер ЛП, см | 4.09±0.42 | 4.20±0.49 | - |
| КДР ЛЖ, см | 5.47±0.52 | 5.54±0.64 | - |
| ФВ ЛЖ, % | 61.21±4.42 | 58.44±3.78 | - |

котором производился подробный опрос больного, снятие ЭКГ, установка суточного монитора ЭКГ. За эффективность принималось отсутствие жалоб на нарушения ритма, а также отсутствие пароксизмов ФП по данным суточного мониторирования ЭКГ. Во вторую группу вошло 23 больных. Всем им непосредственно перед абляцией проведено неинвазивное картирование роторов с использованием системы Амикард (рисунок 1).

Техника неинвазивного картирования: на поверхность грудной клетки накладывалось 224 электрода и проводилась мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки с контрастированием сердца. По результатам проведенной томографии при помощи системы «Амикард» выполнялась трехмерная реконструкция предсердий. После чего пациенту проводилась регистрация поверхностных ЭКГ. При регистрации ЭКГ частота дискретизации составляла 1000 в секунду, использовался широкополосный фильтр 0,05-500 Гц и при необходимости узкополосный фильтр сетевой наводки 50 Гц. На основе данных поверхностного ЭКГ картирования, персональной геометрии торса и сердца, а также координат поверхностных электродов реконструировались локальные униполярные электрограммы приблизительно в 2500 точках эпи- и эндокардиальной поверхности предсердий [6].

Операция начиналась с абляции роторов путем линейных воздействий с замыканием линий на анатомических структурах ЛП, проходящих через центр очагов, и заканчивалась изоляцией легочных вен. В данной группе пациентов каждая процедура завершалась имплантацией кардиомонитора Reveal XT (Medtronic, USA). Подробная характеристика больных представлена в таблице 1.

Следует отметить, что обе группы были сопоставимы по большинству клинико-демографических характеристик. Более половины пациентов обеих групп были мужчины. Однако, пациенты в группе абляции роторных очагов имели более длительный анамнез ФП и больший объем левого предсердия. Практически все больные относились к группе высокосимптомных (средний ФК по EHRA III), имели высокий риск развития тромбоэмболических осложнений и получали терапию антикоагулянтами в целевых дозах.

Статистическая обработка данных: Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 21 и Microsoft Excel. Нормальность распределения оценивали с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде среднего значения и стандартного отклонения при нормальном распределении, и в

виде медианы и значений 25 и 75 квартилей при ненормальном распределении. Сравнения между 2 группами проводились с t-критериями Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением и Манна-Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Качественные и порядковые переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (кхи-квадрат). Долгосрочная эффективность оценивалась методом Каплана-Мейера. Вероятность <0,05 считалась статистически значимой на всем протяжении.

Результаты

По данным неинвазивного картирования у 23 пациентов выявлено 49 роторных очагов (среднее количество на одного пациента составило - 2.33 ± 1.09). Так, 42 ротора левой локализации, из них 23 – в легочных венах и только 7 находились в правом предсердии. Структура роторных очагов представлена на рисунке 2.

У двух пациентов мы наблюдали восстановление синусового путем трансформации ФП в атипичное трепетание предсердий, которое затем картировалось и устранялось, остальным пациентам восстановление синусового ритма проводилось путем электрической кардиоверсии.

У нескольких больных после воздействия на роторы отмечено увеличения среднего цикла ФП, однако различия оказались статистически незначимые по сравнению со всей группой пациентов. Также в нескольких случаях отмечалась трансформация ФП в фокусное левопредсердное ТП.

По результатам 6-месячного наблюдения при опросе имплантированных кардиомониторов отмечено 3 рецидива ФП и 1 трепетание предсердий. Во всех остальных случаях регистрировался стабильный синусовый ритм.

В группе антральной изоляции легочных вен в первые шесть месяцев наблюдения было зарегистрировано 19 рецидивов. Из них 16 ФП и в 3 случаях трепетание предсердий. Также следует отметить, что восстановление ритма на воздействии было отмечено лишь у одного пациента, в остальных случаях восстановление синусового ритма достигалось путем электрической кардиоверсии.

Время операции, а также время флюороскопии было несколько выше в группе абляции роторных очагов, однако, при сравнении данная разница оказалась статистически недостоверной (таблица 2). Дополнительное воздействие на роторы было безопасным сопоставимо с РЧА легочных вен. Ни в одной из групп не было зарегистрировано осложнений, связанных с процедурой абляции.



Рисунок 2. Структура локализации роторных очагов у пациентов с персистирующей ФП

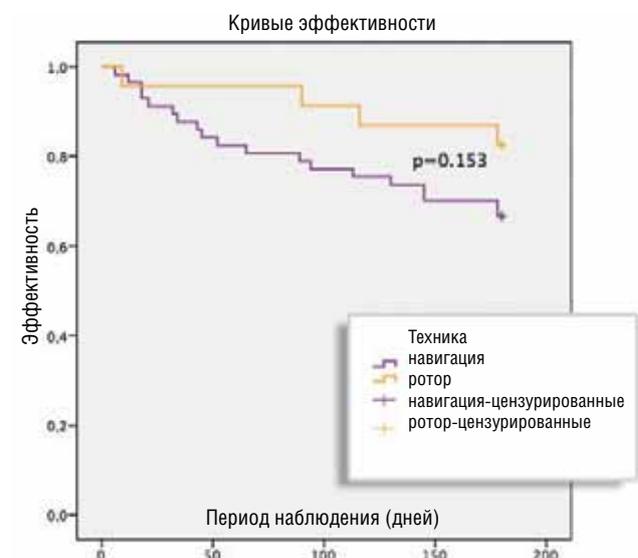


Рисунок 3. Результаты шестимесячной эффективности

Таблица 2. Основные интраоперационные данные и показатели

| Показатели | N=57 | N=23 | p |
|-------------------------------------|--------|-----------|----|
| Время операции, мин. | 219±48 | 232±21 | ns |
| Время флюороскопии, мин. | 48±22 | 52±19 | ns |
| Фоновый ритм во время процедуры | | | |
| На синусовом ритме | 2 (%) | 0 (0%) | ns |
| На ФП | 55 (%) | 23 (100%) | ns |
| Восстановление ритма на воздействии | 1 (%) | 2 (%) | ns |
| Кардиоверсия | 56 (%) | 21 (%) | ns |
| Осложнения | 0 (0%) | 0 (0%) | ns |

При оценке результатов шестимесячного наблюдения очевидно превосходство воздействия на роторы по сравнению с обычной РЧА легочных вен. Эффективность абляции роторных очагов в дополнение к изоляции устья ЛВ суммарно составила 82,6%. В то время как эффективность обычной изоляции устья легочных вен всего 66,7%. Тем не менее, данная разница оказалась статистически не достоверной ($p=0,153$). Кривые эффективности представлены на рисунке 3.

Обсуждение

Воздействие на роторные очаги может приводить к изменению электрической активности предсердий. В таком случае результаты зависят от их свойств и стабильности. Очевидно, что абляция роторных очагов превосходит обычную изоляцию устья легочных вен, однако эффективность по-прежнему не 100%. Вероятно, это связано со сложностью локализации фокусов ответственных за развитие и поддержание ФП. По всей видимости, структурная перестройка миокарда может продолжаться несмотря на успешную абляцию. Развитие рецидивов после РЧА свидетельствует о неоднородности выявляемых фокусов и появлении новых участков миокарда способных поддерживать фокусную активность.

Абляция ротора в большинстве случаев не приводила к завершению ФП. Одним из возможных объяснений этому может быть то, что механизм ФП у этих пациентов не зависел от роторов, идентифицированных путем неинвазивного картирования [7]. Еще одним потенциально важным моментом мы сочли то, что абляция, как правило, проводилась не ранее чем через 24 часа после картирования, что также косвенно может подтвердить нестабильность роторных очагов.

На наш взгляд существенным ограничением данного метода является невозможность картирования вне пароксизма, что практически исключает возможность его применения у больных с пароксизмальной формой ФП.

Выводы

Селективное воздействие на устойчивые фокусы может быть наиболее эффективным и атравматичным методом лечения ФП. В связи с чем наиболее актуальным представляется усовершенствование алгоритмов картирования аритмогенных областей сердца с использованием мультиэлектродных систем неинвазивного картирования для получения максимально точных данных о локализации и стабильности очагов фокусной активности. Кроме того, интересным и перспективным нам представляется сопоставление локализации роторов с локализацией участков фиброза ЛП.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28: 2803–2817.
2. Kirchhof P, Calkins H. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;10.1093/eurheartj/ehw260.
3. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, et al. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: Confirm (conventional ablation for atrial fibrillation with or without focal impulse and rotor modulation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:628–636.
4. Shivkumar K, Ellenbogen KA, Hummel JD, et al. Acute termination of human atrial fibrillation by identification and catheter ablation of localized rotors and sources: First multicenter experience of focal impulse and rotor modulation (firm) ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:1277–1285.
5. Kowal R, Daubert J, Day J, et al. Results of focal impulse and rotor modulation (firm) for atrial fibrillation are equivalent between patients treated in san diego compared with sites new to firm ablation: An extended multi-center experience. *Heart Rhythm Society*. 2013.
6. Wissner E, Revishvili A, Metzner A, et al. Noninvasive epicardial and endocardial mapping of premature ventricular contractions. *Europace* 2016; doi:10.1093/eur-ropace/euw103.
7. Benharash, P., Buch, E., Frank, P., Share, M., Tung, R., Shivkumar, K., & Mandapati, R. (2015). Quantitative Analysis of Localized Sources Identified by Focal Impulse and Rotor Modulation Mapping in Atrial Fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, 8(3), 554–561.



**РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**



**VI ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС**

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

**Тезисы принимаются
до 15 октября 2018 года**

МОСКВА • 10-11 декабря 2018

www.event.cardioweb.ru

www.gipertonik.ru

rsh@gipertonik.ru

ИЗМЕНЕНИЯ ЗУБЦА P НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ В 12 ОТВЕДЕНИЯХ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛЯЦИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Сапельников О.В., Черкашин Д.И., Николаева О.А., Акчурин Р.С.

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

CHANGES OF THE P WAVE ON 12 LEAD ELECTROCARDIOGRAM AFTER RADIOFREQUENCY ABLATION IN ATRIAL FIBRILLATION

Sakhnova T.A., Blinova E.V., Sapelnikov O.V., Cherkashin D.I., Nikolaeva O.A., Akchurin R.S.

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования изучить изменения зубца P на ЭКГ в 12 отведениях после радиочастотной абляции (РЧА) устьев легочных вен у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП) и выявить особенности зубца P у больных с рецидивами ФП после РЧА.

Материалы и методы. Были проанализированы ЭКГ 75 больных (44 мужчин и 31 женщины, в возрасте $60,2 \pm 11,2$ лет), зарегистрированные на синусовом ритме за 1-17 дней до РЧА легочных вен и через 1-9 дней после операции.

Анализировали следующие параметры ЭКГ: частота сердечных сокращений (ЧСС), длительность зубца P (Pd), длительность интервала PQ, ось зубца P, амплитуда зубца P в отведении II (P_{II}), терминальный индекс (P_{tf}) – произведение амплитуды и продолжительности отрицательной фазы зубца P в отведении V₁.

Результаты. На исходной ЭКГ у 66 (88%) больных отмечалось увеличение длительности зубца P, у 39 (52%) больных увеличение P_{tf}. Средние значения остальных параметров были в пределах нормы. После операции отмечалось достоверное увеличение ЧСС ($62,7 \pm 9,4$ уд в минуту до операции, $71,5 \pm 9,6$ после операции, $p < 0,01$); уменьшение Pd (127 ± 14 мс до операции, 122 ± 15 мс после, $p < 0,01$); уменьшение P_{tf} ($0,052 \pm 0,046$ мм*сек до операции, $0,024 \pm 0,023$ мм*сек после, $p < 0,01$). При наблюдении от 1 до 3 лет рецидивы ФП, потребовавшие повторного оперативного вмешательства, развились у 8 (11%) больных. Эти больные отличались меньшими исходными значениями P_{II} ($0,87 \pm 0,57$ мм у больных с рецидивами, $1,25 \pm 0,46$ мм в остальной группе, $p < 0,05$) и более выраженным уменьшением Pd после операции (разница в Pd до и после операции $14,5 \pm 12,8$ мс у больных с рецидивами, $4,4 \pm 10,5$ мс в остальной группе, $p < 0,05$).

Выводы. РЧА устьев легочных вен у больных с пароксизмальной ФП приводит к достоверному уменьшению длительности зубца P и терминального индекса, что может отражать уменьшение объема электрически активной ткани предсердий после операции. Рецидивы ФП после РЧА легочных вен могут наблюдаться как у больных со значительно увеличенными параметрами зубца P, так и у пациентов с малыми значениями этих параметров.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, катетерная абляция, электрокардиограмма, зубец P

SUMMARY

The aim of the work was to study the changes of the P wave on 12 lead electrocardiogram (ECG) after radiofrequency pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) and to reveal the features of the P wave in patients with recurrence of AF after radiofrequency ablation (RFA).

Methods: We analyzed ECGs of 75 patients (44 men and 31 women, aged 60.2 ± 11.2 years) registered on sinus rhythm 1-17 days before the pulmonary vein RFA and 1-9 days after the operation.

The following ECG variables were analyzed: heart rate (HR), P wave duration (Pd), PQ interval duration, P wave axis, P wave amplitude in lead II (P_{II}), P terminal force (P_{tf}) - the product of the amplitude and duration of the P wave negative phase in lead V₁.

Results: On the initial ECG, 66 (88%) patients had an increase in the duration of the P wave, 39 (52%) patients had an increase in P_{tf}. The mean values of the remaining parameters were within the normal range. After surgery, there was a significant increase in heart rate (62.7 ± 9.4 beats per minute before surgery, 71.5 ± 9.6 after surgery, $p < 0.01$); decrease in Pd (127 ± 14 ms before operation, 122 ± 15 ms after, $p < 0.01$); decrease in P_{tf} ($0,052 \pm 0,046$ mm*s before the operation, $0,024 \pm 0,023$ mm*sec after, $p < 0,01$). At follow-up of 1 to 3 years, recurrences of AF, which required repeated surgical intervention, developed in 8 (11%) patients. These patients were characterized with smaller initial values of P_{II} (0.87 ± 0.57 mm in patients with recurrences, 1.25 ± 0.46 mm in the rest of the group, $p < 0.05$) and a more pronounced decrease in Pd after surgery (difference in Pd before and after surgery, 14.5 ± 12.8 ms in patients with recurrences, 4.4 ± 10.5 ms in the rest of the group, $p < 0.05$).

Conclusion: Radiofrequency pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal AF leads to a significant decrease in the duration of the P wave and P terminal force, which may reflect a decrease in the volume of electrically active atrial tissue after surgery. Recurrences of AF after RFA of pulmonary veins may be observed both in patients with significantly increased parameters of the P wave, and in patients with small values of these parameters.

Keywords: atrial fibrillation, catheter ablation, electrocardiogram, P-wave

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

| | |
|---|--|
| Блинова Елена Валентиновна | к. м. н., научный сотрудник Лаборатории ЭКГ НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 8(495)414-64-07. E-mail: blinova2009.73@mail.ru |
| Сапельников Олег Валерьевич | к.м.н, научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. E-mail: SapelnikovOV@mail.ru |
| Черкашин Дмитрий Игоревич | к.м.н, врач отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. E-mail: Cherkashin83@yandex.ru |
| Николаева Ольга Андреевна | аспирант отлела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Акчурин Ренат Сулейманович | академик РАН, профессор, д.м.н., руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Ответственный за связь с редакцией: Сахнова Тамара Анатольевна | к.м.н, старший научный сотрудник Лаборатории ЭКГ НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 8(495)414-64-07. E-mail: tamara-sahnova@mail.ru |

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений ритма сердца у взрослых. В общей популяции ее частота достигает 1-2%. Согласно современным рекомендациям, при лечении ФП, может быть выбрана либо стратегия контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС), либо стратегия «контроля ритма», которая подразумевает восстановление и поддержание синусового ритма с помощью разных подходов [1]. Хотя превосходство какой-либо стратегии не доказано, для многих пациентов улучшение качества жизни становится важным доводом для выбора стратегии контроля ритма.

В последние годы всё более широко применяются немедикаментозные вмешательства, направленные на снижение частоты возникновения ФП или ограничение ее проявлений, в частности, катетерная радиочастотная абляция (РЧА). В России ежегодно выполняют около 7 тысяч катетерных абляций при ФП, при этом ежегодная потребность в них может достигать 100–120 тысяч.

Ряд исследований демонстрирует преимущество РЧА перед профилактической антиаритмической терапией в отношении числа рецидивов ФП, улучшения клинической картины и качества жизни пациентов [2, 3, 4]. В то же время, годовая эффективность РЧА в поддержании синусового ритма составляет 70 – 80%, это побуждает исследователей более тщательно искать возможные клинично-инструментальные предикторы рецидивов ФП после РЧА, разрабатывать соответствующие показания и противопоказания к операции и в некоторых случаях пересматривать объем и стратегию вмешательства.

К клиническим предикторам рецидивов тахикардий после РЧА ФП относят пожилой возраст пациентов, большую длительность мерцательной аритмии, тяжелые сопутствующие заболевания (ИБС, гипертоническую болезнь, хроническую сердечную недостаточность), особенности лечения [5, 6]. О неблагоприятном прогнозе свидетельствуют также низ-

кая фракция выброса левого желудочка, увеличенная масса миокарда левого желудочка, увеличение размеров левого предсердия, удлинение интервала PQ, блокада левой ножки пучка Гиса [7, 8, 9]. В ряде работ изучали изменения предсердного компонента ЭКГ после РЧА у больных с ФП и предпринимались попытки использовать характеристики зубца Р для предсказания возможных рецидивов ФП после катетерной абляции.

Цель исследования - изучить изменения зубца Р на ЭКГ в 12 отведениях после РЧА устьев легочных вен у больных с пароксизмальной ФП и выявить особенности зубца Р у больных с рецидивами ФП после РЧА.

Материалы и методы

Характеристика группы

Для ретроспективного анализа были отобраны ЭКГ 75 больных, которым в период с сентября 2013 года по июнь 2016 года в Отделе сердечнососудистой хирургии РКНПК МЗ РФ была проведена РЧА – изоляция легочных вен. Все больные страдали высокосимптомной пароксизмальной ФП, резистентной к антиаритмической терапии. Больные включались в исследование при наличии цифровых ЭКГ, зарегистрированных на синусовом ритме, не более чем за 20 дней до операции (в среднем $7,3 \pm 3,6$ дней) и не более чем через 10 дней после операции (в среднем $4,4 \pm 2,0$ дней). Клинические характеристики группы представлены в таблице 1.

РЧА в анамнезе имелись у 15 (20%) больных: у 6 (8%) больных РЧА кава-трикуспидального перешейка; у 5 (7%) – изоляция легочных вен и у 4 (5%) больных – сочетание этих вмешательств.

На момент поступления в стационар антиаритмический препарат I класса (аллапинин) принимали 9 больных. После РЧА им было рекомендовано продолжить прием этого препарата. Таким образом, у 9 пациентов ЭКГ и до, и после РЧА были зарегистрированы на фоне приема аллапинина.

Таблица 1. Клинические характеристики группы

| Характеристика | Значение |
|---|-----------|
| Возраст, годы | 60,2±11,2 |
| Мужской пол | 44 (59%) |
| Артериальная гипертензия | 58 (77%) |
| Сахарный диабет | 10 (13%) |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 6 (8%) |
| Хроническая сердечная недостаточность | 1 (1%) |
| Длительность ФП, годы | 6,4±5,0 |
| Размер левого предсердия, см | 4,1±0,4 |
| Фракция выброса левого желудочка, % | 63±3 |
| Предшествующая терапия | |
| Бета-блокаторы | 29 (39%) |
| Амиодарон | 11 (15%) |
| Иные антиаритмические препараты | 47 (63%) |

Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение или число (процент)

После операции профилактическая антиаритмическая терапия была назначена 27 (36%) больных: в 9 (12%) случаях аллапинин, в 7 (9%) случаях амиодарон, и в 11 (15%) случаях – соталол. При наблюдении от 1 до 3 лет рецидивы ФП, потребовавшие повторного оперативного вмешательства, развились у 8 (11%) больных.

Катетерная абляция

Процедура катетерной РЧА проводилась по стандартной методике с использованием навигационной системы Ensite Velocity (St. Jude Medical, USA) и абляционных катетеров Blazer Open Irrigated (Boston Scientific, USA) под контролем внутрисердечной эхокардиографии с использованием ультразвукового датчика AcuNAV (Biosense Webster, USA). Антральная изоляция лёгочных вен выполнялась с параметрами 25–30 Вт, со скоростью орошения 17 мл/мин. Критерием эффективной абляции считалось исчезновение потенциалов легочных вен на спиральном диагностическом катетере, последовательно устанавливаемом в просвете каждой лёгочной вены, а также отсутствие проведения возбуждения при стимуляции из вен.

Все больные до катетерной РЧА получали пероральную антикоагулянтную терапию с последующим переходом на низкомолекулярный гепарин перед РЧА. Антиаритмические препараты отменялись за 5 периодов их полувыведения перед РЧА.

Параметры ЭКГ

ЭКГ в 12 отведениях регистрировались с помощью компьютерного электрокардиографа Easy ECG (Атес Медика, Россия), с частотой дискретизации 500 Гц. Кардиоциклы 10-ти секундной записи усреднялись в один кардиокомплекс, разметка которого проводилась в автоматическом режиме при необходимости с ручной коррекцией. После разметки кардиокомплекса параметры ЭКГ вычислялись в автоматическом режиме при помощи программного обеспечения Easy ECG (Атес Медика, Россия).

Анализировали следующие параметры: частота сердечных сокращений, длительность зубца Р, длительность интервала PQ, ось зубца Р во фронтальной плоскости, амплитуда зубца Р в отведении II, терминальный индекс (PTF) – произведение амплитуды и продолжительности отрицательной фазы зубца Р в отведении V1. Длительность зубца Р вычислялась по всем 12 отведениям (записанным синхронно) от наиболее раннего начала зубца Р (в любом отведении) до наиболее позднего его окончания (в любом отведении). Аналогично вычислялась длительность интервала PQ.

Статистика

Анализ данных проводился с помощью статистического

программного обеспечения MedCalc, версия 12.7.8 (MedCalc Software BVBA, Остенде, Бельгия). Непрерывные переменные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение, качественные переменные – как число (процент). Для оценки различий между двумя независимыми выборками применяли непарный непараметрический метод Манна-Уитни, для определения статистической значимости различий парных (повторных) измерений – парный t-критерий. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные значения параметров ЭКГ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Исходные значения параметров ЭКГ

| Параметр | Значение | Граница | Число больных с патологическим значением параметра |
|--------------------------------------|-------------|--------------|--|
| Длительность зубца Р, мс | 127±14 | >120 мс | 48 (64%) |
| Терминальный индекс, мм*сек | 0,052±0,046 | ≥0,04 мм*сек | 39 (52%) |
| Длительность интервала PQ, мс | 170 ±25 | >220 мс | 3 (4%) |
| Ось зубца Р, градусы | 42,2±21,6 | <0 градусов | 4 (5%) |
| | | >75 градусов | 3 (4%) |
| Амплитуда зубца Р в отведении II, мм | 1,2±0,48 | >2,5 мм | 1 (1%) |

Исходно больше чем у половины больных были увеличены длительность зубца Р и терминальный индекс. Остальные параметры имели патологические значения лишь в единичных случаях.

Больные с РЧА в анамнезе отличались от остальной группы значениями оси зубца Р во фронтальной плоскости. У больных с РЧА в анамнезе ни в одном случае ось зубца Р во фронтальной плоскости не была меньше 20 градусов, в то время как в группе без РЧА в анамнезе у 11 больных (18%) ось зубца Р во фронтальной плоскости была меньше 20 градусов. Значения параметров ЭКГ в группах больных с наличием и отсутствием РЧА в анамнезе представлены в таблице 3.

Таблица 3. Значения параметров ЭКГ в группах больных с наличием и отсутствием РЧА в анамнезе

| Параметр | С РЧА в анамнезе | Без РЧА в анамнезе |
|--------------------------------------|------------------|--------------------|
| Длительность зубца Р, мс | 129±16 | 127±14 |
| Терминальный индекс, мм*сек | 0,049±0,041 | 0,052±0,047 |
| Длительность интервала PQ, мс | 169±24 | 170±25 |
| Ось зубца Р, градусы | 54±17 | 39±22* |
| Амплитуда зубца Р в отведении II, мм | 1,24±0,44 | 1,20±0,49 |

* $p < 0,05$

После операции отмечалось достоверное увеличение ЧСС (62,7±9,4 уд в минуту до операции, 71,5±9,6 после операции, $p < 0,01$); уменьшение длительности зубца Р (127±14 мс до операции, 122±15 мс после, $p < 0,01$); уменьшение терминального индекса (0,052±0,046 мм*сек до операции, 0,024±0,023

мм*сек после, $p < 0,01$). Терминальный индекс уменьшался как за счет амплитуды (PV1a $0,54 \pm 0,35$ мм до операции, $0,31 \pm 0,25$ мм после, $p < 0,01$), так и за счет длительности (PV1d $78,7 \pm 37,0$ мс до операции, $53,6 \pm 36,1$ мс после, $p < 0,01$).

Больные с рецидивами ФП, потребовавшими повторного оперативного вмешательства, отличались от остальной группы меньшими исходными значениями амплитуды зубца P в отведении II ($0,87 \pm 0,57$ мм у больных с рецидивами, $1,25 \pm 0,46$ мм в остальной группе, $p < 0,05$) и более выраженным уменьшением длительности зубца P после операции (разница в длительности зубца P до и после операции $14,5 \pm 12,8$ мс у больных с рецидивами, $4,4 \pm 10,5$ мс в остальной группе, $p < 0,05$).

Рассмотрим клинические примеры.

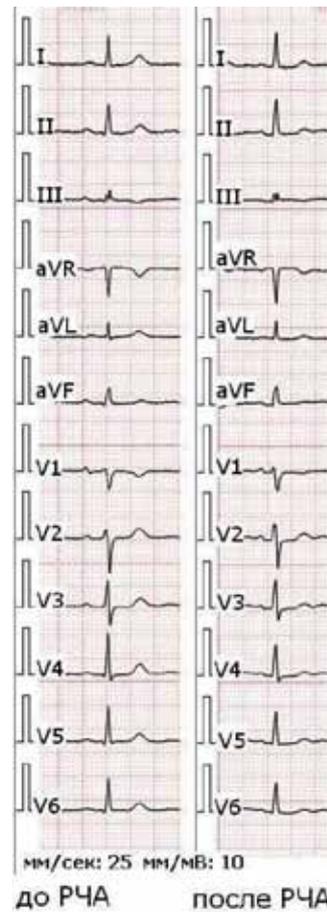
Пример 1. Больная 66 лет с 40 лет страдает артериальной гипертонией, около 5 лет - сахарным диабетом 2 типа; в течение 3 лет - пароксизмальной формой ФП. Приступы возникают несколько раз в месяц, самостоятельно не купируются. Многократно вызывала «скорую помощь» для купирования пароксизмов, дважды госпитализировалась в стационар по месту жительства. Антиаритмическая терапия аллапинином, соталолом, пропafenоном без эффекта. При эхокардиографии выявлено увеличение левого предсердия (размер ЛП 4,6 см, объем ЛП 71 мл при норме до 52 мл), а также гипертрофия левого желудочка - ММЛЖ (по ASE) 194 г, ИММЛЖ 98 г/м² при норме до 95 г/м²).

23.04.2014 больной выполнена антральная изоляция легочных вен орошаемым аблационным электродом Blazer Open Irrigated с параметрами 30-35 Вт, всего аппликаций 149. При стимуляции легочных вен проведения на предсердия нет - достигнута изоляция ЛВ. Операция без осложнений, в послеоперационном периоде нарушений ритма сердца не отмечалось. Рецидив пароксизмов ФП в мае 2014 года. В последующем находилась на терапии амиодароном, на этом фоне эпизоды ФП возникали с частотой раз в 2-3 месяца. В последние несколько месяцев эпизоды неритмичного сердцебиения стали возникать чаще, сопровождаются более выраженным сердцебиением.

28.03.2017 проведена повторная операция - радиочастотная абляция аритмогенных зон сердца.

На эндограмме предсердная тахикардия с устойчивым циклом 208 мс и левым фронтом активации, кратковременно меняющимся на правый, эпизоды дезорганизованной ФП. С помощью навигационной системы EnSite Velocity построена вольтажная карта ЛП, отмечается выраженный фиброз, отсутствие предсердных сигналов практически во всех отделах, за исключением ушка ЛП. В легочных венах восстановления проведения не отмечается. Выполнена линия абляции по крыше ЛП, абляция митрального и септального истмуса, изоляция задней стенки ЛП. Отмечается устойчивое изменение фронта активации на правый, с циклом 324 мс. Построена активационная карта правого предсердия, отмечается зона наиболее ранней активации в области перехода верхней полой вены в ПП по задне-септальной стенке. Выполнена абляция в указанной зоне с параметрами 25-30 Вт, орошение 17 мл/мин. Отмечается увеличение цикла до 420 мс с прежним фронтом и смещением зоны наибольшего опережения кпереди. Проведена изоляция ВПВ, восстановление ритма на воздействии. Механически индуцирована предсердная тахикардия с прежним циклом - 210 мс и левым фронтом. Выполнены дополнительные воздействия в ЛП по задней стенке и в области митрального и септального истмусов, расширенная антральная изоляция ЛВ. Отмечается смещение фронта активации вправо с циклом 470 мс. Построена карта возбуждения правого предсердия - выполнена абляция КТИ, линия от ВПВ к МПП, восстановление ритма на воздействии. При сверхчастой стимуляции тахикардия не индуцируется.

В послеоперационном периоде отмечалась брадикардия, удлинение интервалов PQ и QT, в связи с чем антиаритмическая терапия не назначалась; пароксизмальные нарушения ритма не рецидивировали. Выписывается в удовлетворительном состоянии.



На рис. 1 представлены ЭКГ больной до и после первой операции. До операции, несмотря на увеличение размеров ЛП и ЛЖ, был снижен вольтаж как зубца P, так и комплекса QRS. Амплитуда зубца P в отведении II составила 0,7 мм, терминальный индекс $0,016$ мм*сек. После операции длительность зубца P уменьшилась с 120 мс до 98 мс, отрицательная фаза зубца P в отведении V1 исчезла, амплитуда зубца P в отведении II не изменилась.

Рисунок 1. ЭКГ больной 66 лет до и после РЧА ФП. До РЧА амплитуда зубца P в отведении II 0,7 мм, длительность зубца P 120 мс, терминальный индекс $0,02$ мм*сек, после РЧА амплитуда зубца P в отведении II 0,7 мм, длительность зубца P 98 мс, терминальный индекс равен нулю

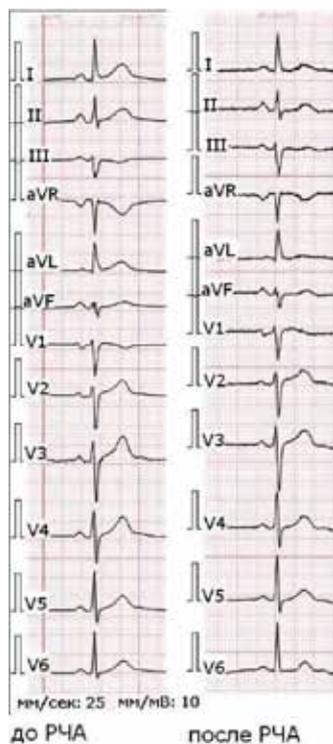
Пример 2. Больной 65 лет с длительным анамнезом артериальной гипертонии, около 4 лет - сахарный диабет 2 типа; около 15 лет - пароксизмальная форма ФП. Пароксизмы продолжительностью до суток возникали практически ежедневно. Назначались различные антиаритмические препараты (амиодарон, аллапинин) без эффекта. При эхокардиографии выявлено увеличение обоих предсердий (размер ЛП 5,1 см, объем ЛП 101 мл при норме до 58 мл; площадь правого предсердия 21 см² при норме до 18 см²), а также гипертрофия левого желудочка - ММЛЖ (по ASE) 305 г, ИММЛЖ 131 г/м² при норме до 115 г/м²). Сократимость ЛЖ несколько снижена (ФВ ЛЖ 50%).

09.06.2015 выполнена антральная изоляция ЛВ орошаемым аблационным электродом Blazer Open Irrigated с параметрами 25-30 Вт, всего аппликаций 143. С помощью навигационной системы EnSite Velocity построена вольтажная карта ЛП (умеренный фиброз ЛП). При стимуляции легочных вен проведения на предсердия - достигнута изоляция ЛВ. В послеоперационном периоде нарушений ритма сердца не отмечалось.

Через месяц после операции рецидивирование пароксизмов мерцательной аритмии. С января 2016 года учащение приступов до 2-3 раз в месяц, длительностью до 4-5 часов, плохо купирующихся приемом амиодарона.

12.07.2016 проведена повторная операция. Отмечается восстановление проведения по нижней стенке ПНЛВ. Выполнена расширенная антральная изоляция ЛВ орошаемым аблационным электродом Blazer Open Irrigated с параметрами 25-30 Вт, всего аппликаций 85. При стимуляции легочных вен проведения на предсердия нет, сигналов легочных вен на электроде Lasso также не отмечается - достигнута изоляция ЛВ. За время наблюдения нарушения ритма сердца не рецидивировали.

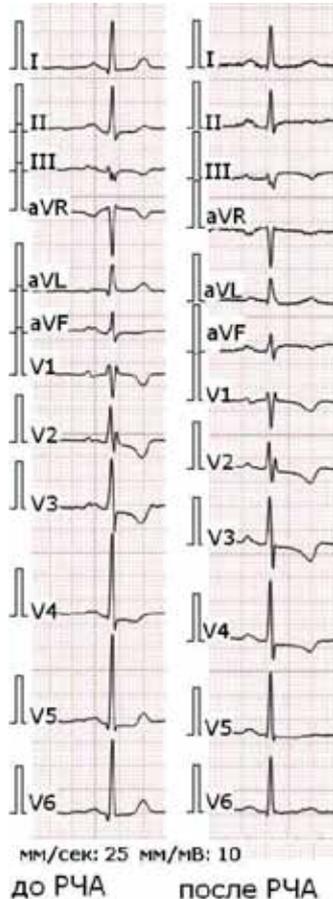
На рис. 2 представлены ЭКГ больного до и после первой операции. До операции вольтажных критериев гипертрофии левого желудочка не регистрировалось. Амплитуда зубца P в отведении II составила 2,1 мм, длительность зубца P была увеличена до 128 мс, терминальный индекс был значительно



увеличен до 0,08 мм*сек. После операции длительность зубца Р возросла до 134 мс, амплитуда зубца Р в отведении II уменьшилась до 1,9 мм, терминальный индекс уменьшился до 0,046 мм*сек.

Рисунок 2. ЭКГ больного 65 лет до и после РЧА ФП. До РЧА амплитуда зубца Р в отведении II 2,1 мм, длительность зубца Р 128 мс, терминальный индекс 0,08 мм*сек. После РЧА амплитуда зубца Р в отведении II 1,9 мм, длительность зубца Р 134 мс, терминальный индекс 0,05 мм*сек

Пример 3. Больная 67 лет с длительным анамнезом артериальной гипертонии, регулярно принимает гипотензивную терапию. В 2003 году выполнена струмэктомия в связи с раком щитовидной железы, назначена заместительная гормональная терапия. С 2011 года пароксизмальная форма ФП, получает антиаритмическую терапию аллапинином, на этом фоне сохраняются пароксизмы ФП, требующие стационарного лечения. При эхокардиографии выявлено увеличение левого предсердия (размер ЛП 4,1 см, объем ЛП 97 мл при норме до 52 мл, а также гипертрофия левого желудочка - ММЛЖ (по ASE) 182 г, ИММЛЖ 96 г/м² при норме до 95 г/м²).



07.04.2015 проведена катетерная РЧА устьев легочных вен. С помощью навигационной системы EnSite Velocity построена вольтажная карта ЛП, незначительный фиброз ЛП. Выполнена антральная изоляция ЛВ орошаемым аблационным электродом Blazer Open Irrigated с параметрами 25-30 Вт, всего аппликаций 175. При стимуляции легочных вен проведения на предсердия нет, сигналов легочных вен на

Рисунок 3. ЭКГ больной 67 лет до и после РЧА ФП. До РЧА амплитуда зубца Р в отведении II 1,9 мм, длительность зубца Р 154 мс, терминальный индекс 0,05 мм*сек. После РЧА амплитуда зубца Р в отведении II 1,7 мм, длительность зубца Р 138 мс, терминальный индекс 0,05 мм*сек

электроре Лasso также не отмечается - достигнута изоляция ЛВ. Выписывается в удовлетворительном состоянии. При последующем наблюдении в течение 2 лет пароксизмы мерцательной аритмии не рецидивировали.

На рисунке 3 представлены ЭКГ больной до и после операции. До операции амплитуда зубца Р в отведении II составила 1,9 мм, длительность зубца Р была значительно увеличена до 154 мс, терминальный индекс был увеличен до 0,05 мм*сек. После операции длительность зубца Р уменьшилась до 138 мс, амплитуда зубца Р в отведении II уменьшилась до 1,7 мм, терминальный индекс не изменился.

Обсуждение

В основе развития ФП, с одной стороны, лежат процессы ремоделирования предсердий, что проявляется развитием фиброза, воспалительных изменений, электрической диссоциации между мышечными пучками, локальной неоднородности проведения. С другой стороны, важную роль играют триггеры, запускающие аритмию, в частности, импульсация в области соединения легочных вен с левым предсердием. Считается, что легочные вены играют важную роль как в инициации, так и в поддержании ФП. Изоляция легочных вен, направленная на электрическое разобщение легочных вен и левого предсердия, рассматривается как основная стратегия абляции для предотвращения ФП.

При поиске возможных предикторов рецидивов тахикардий после РЧА ФП основное внимание обычно уделяют клиническим и эхокардиографическим данным. Перспективным направлением представляется изучение фиброза левого предсердия, которое, однако, требует применения сложных и дорогостоящих методов исследования [10, 11]. Оценка изменений ЭКГ после РЧА ФП и возможностям использования ЭКГ показателей для предсказания рецидивов ФП после катетерной абляции посвящены лишь отдельные исследования на небольших группах пациентов.

Результаты исследований, посвященных изменениям ЭКГ после катетерной абляции ФП, суммированы в таблице 4.

Практически все исследователи отмечают уменьшение длительности зубца Р после абляции, это совпадает и с нашими данными. В качестве возможных причин этого явления называют уменьшение объема электрически активной ткани предсердий, изменение хода возбуждения по предсердиям, а также вагусную денервацию. Ряд исследователей также отмечают уменьшение площади зубца Р и терминального индекса после абляции ФП. Достоверное уменьшение терминального индекса после РЧА наблюдалось и в нашей группе.

Терминальная часть зубца Р формируется электрическими векторами, связанными с деполаризацией задней стенки левого предсердия. Поэтому успешная РЧА легочных вен может уменьшать амплитуду конечной части зубца Р и общую длительность зубца Р. Кроме того, РЧА легочных вен индуцирует достаточно обширное поражение эндокарда левого предсердия, что приводит к уменьшению общей массы электровозбудимой ткани предсердий. Концепция терминального индекса (P terminal force, Ptf) как ярко выраженного отрицательного отклонения в конечной части зубца Р в отведении V1 была впервые предложена в 1964 году в группе больных с пороками сердца. Изменения Ptf были обнаружены у пациентов с пароксизмами ФП, где они, как полагают, могут быть связаны с нарушением внутриведенной проводимости.

Результаты исследований, посвященных особенностям ЭКГ у больных с рецидивами ФП после катетерной абляции ФП, суммированы в таблице 5.

В качестве особенностей ЭКГ у больных с рецидивами ФП после катетерной абляции ФП наиболее часто упоминают увеличение длительности зубца Р, причем разные авторы указывают разные критические значения этого показателя (от 125 мс [20] до 150 мс [13]). Неблагоприятным признаком считают также отсутствие уменьшения длительности зубца Р после абляции. Так, по данным Lim T.W. и соавт. [14], у больных с восстановлением проведения между легочными венами и левым предсердием длительность и площадь зубца

Таблица 4. Исследования, посвященные изменениям ЭКГ после катетерной абляции ФП

| Авторы | Число больных | Съемки ЭКГ | Изменения ЭКГ после операции |
|----------------------------------|---------------|--|--|
| Ogawa M, et al., 2007 [12] | 27 | до и после РЧА (СУ) | уменьшение Pd (у больных без рецидивов) |
| Okumura Y, et al., 2007 [13] | 51 | до, через день и через 3-4 месяца после РЧА (СУ) | уменьшение Pd (с/без рецидивов), через 3-4 месяца эффект сохранялся |
| Lim TW, et al., 2010 [14] | 52 | до и после РЧА (СУ) | уменьшение Pd и площади P |
| Janin S, et al., 2010 [15] | 45 | до, через 3 и 6 месяцев после операции (15 криоабляций) | уменьшение Pd и Ptf, между 3 и 6 месяцами не изменялись |
| Van Beeumen K, et al., 2010 [16] | 39 | в начале и в конце РЧА | уменьшение Pd и площади P |
| Zhao L, et al., 2013 [17] | 50 | за 1 день до и через 7 дней после РЧА | уменьшение Pd и амплитуды зубца P; изменение полярности P в отведениях III, AVL и AVF; частота выявления зазубрин на P снизилась |
| Nassif M, et al., 2013 [18] | 29 | до, сразу после, через 6 месяцев после абляции (торакоскопической) | сразу после Pd увеличена, уменьшение Pd через 6 месяцев |
| Maan A, et al., 2014 [19] | 46 | до и на следующий день после РЧА | уменьшение Pd; произведения Pd и амплитуды P в V1 и aVF; Ptf |
| Kizilirmak F, et al., 2016 [20] | 61 | до и 12 часов после криоабляции | уменьшение Pd, амплитуды P и дисперсии P |
| Hu X, et al., 2016 [21] | 171 | в начале и в конце РЧА | уменьшение Pd в II, III, aVF, V1 |

СУ – сигнал-усредненная ЭКГ, Pd – длительность зубца P, Ptf – терминальный индекс

Таблица 5. Исследования, посвященные особенностям ЭКГ у больных с рецидивами ФП после катетерной абляции ФП

| Авторы | Число больных | Съемки ЭКГ | Срок наблюдения | Особенности ЭКГ у больных с рецидивами ФП |
|----------------------------------|---------------|---|-----------------|---|
| Ogawa M, et al., 2007 [12] | 27 | до и после РЧА (СУ) | 16±4 месяцев | Исходно Pd больше, после РЧА нет уменьшения Pd |
| Okumura Y, et al., 2007 [13] | 51 | до, через день, через 3-4 месяца после РЧА (СУ) | 14±9 месяцев | Pd на всех этапах больше (больше 150 мс) |
| Lim TW, et al., 2010 [14] | 52 | до и после РЧА (СУ) | 12±6 месяцев | Нет уменьшения площади P в отведении V4 после РЧА |
| Van Beeumen K, et al., 2010 [16] | 39 | в начале и в конце РЧА | 11±5 месяцев | Pd больше |
| Zhao L, et al., 2013 [17] | 50 | за 1 день до и через 7 дней после РЧА | 13±4 месяцев | дисперсия P и частота выявления зазубрин на зубце P больше |
| Salah A, et al., 2013 [22] | 198 | до РЧА | 9±3 месяцев | Pd в отведении II больше 125 мс, дисперсия зубца P больше 40 мс, Ptf больше 0,04 мм*сек |
| Blanche C, et al., 2013 [23] | | сразу после РЧА (СУ) | 12±7 месяцев | Pd больше (больше 140 мс) |
| Caldwell J, et al., 2014 [24] | 100 | Не больше года до РЧА | 32±14 месяцев | Pd больше (больше 140 мс) |
| Huo Y, et al., 2015 [25] | 70 | в начале РЧА | 6 месяцев | Вариабельность морфологии P на 10 минутной записи меньше |
| Kanzaki Y, et al., 2016 [26] | 79 | За день до и через 1 месяц после криоабляции (СУ) | 10 месяцев | Ptf через 1 месяц больше |
| Kizilirmak F, et al., 2016 [20] | 61 | до и 12 часов после криоабляции | 9 месяцев | разница амплитуды P до и после абляции меньше |
| Hu X, et al., 2016 [21] | 171 | в начале и в конце РЧА | 20±4 месяцев | меньше изменения Pd в отведениях II и III |
| Wu JT, et al., 2016 [27] | 204 | до РЧА | 14±6 месяцев | чаще внутрисердечная блокада |
| Mugnai G, et al., 2016 [28] | 201 | до РЧА или криоабляции | 22±16 месяцев | больше Pd и дисперсия P |

СУ – сигнал-усредненная ЭКГ, Pd – длительность зубца P, Ptf – терминальный индекс

Р после абляции увеличивались, в то время как у больных без восстановления проведения они уменьшались. В нашем клиническом примере №2 у больного с увеличением длительности зубца Р после абляции впоследствии также наблюдалось восстановление проведения между легочной веной и левым предсердием.

Данные об изменчивости зубца Р у больных с рецидивами ФП после РЧА в определенной степени противоречивы. Сообщается, что дисперсия зубца Р у этих больных увеличена [17, 22, 28], в то время как вариабельность морфологии зубцов Р снижена [25]. Это в какой-то мере согласуется с данными о том, что у больных ФП с течением времени и прогрессирования заболевания дисперсия амплитуды зубцов Р уменьшается, а дисперсия длительности зубцов Р увеличивается [29].

К возможным факторам риска рецидивов после РЧА ФП относят также увеличение терминального индекса и отсутствие уменьшения амплитуды и площади зубца Р после абляции [20, 22, 26]. В нашей группе, напротив, больные с рецидивами ФП, потребовавшими повторного оперативного вмешательства, отличались от остальной группы меньшими исходными значениями амплитуды зубца Р и более выраженным уменьшением длительности зубца Р после операции. В клиническом примере №1 это совпадало с наличием выраженного фиброза левого предсердия по данным вольтажного картирования. По-видимому, с определенной осторожностью необходимо относиться как к очень большой, так и к слишком малой амплитуде зубца Р. Взаимосвязь амплитуды зубца Р на ЭКГ в 12 отведениях с фиброзом левого предсердия требует дальнейшего изучения.

Одновременно хотелось бы подчеркнуть, что, как видно из клинического примера №3, даже при наличии нескольких факторов риска рецидивов индивидуальный прогноз может быть благоприятным.

Заключение

РЧА устьев легочных вен у больных с пароксизмальной ФП приводит к достоверному уменьшению длительности зубца Р и терминального индекса, что может отражать уменьшение объема электрически активной ткани предсердий после операции.

По нашим данным рецидивы ФП после РЧА легочных вен могли наблюдаться как у больных со значительно увеличенными параметрами зубца Р, так и у пациентов с малыми значениями этих параметров. Это, возможно, было связано с различными механизмами рецидивов ФП (восстановление проведения между легочными венами и левым предсердием, выраженный фиброз левого предсердия). Для более точного суждения об этой проблеме необходимы дальнейшие исследования на более представительных группах пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., и соавт. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА И АССХ. *Российский кардиологический журнал*, 2013, 4 S3 (102), с. 1 – 100 / Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko EP, et al. *Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of the RCS, ASSA and the ACS. Russian Cardiological Journal*, 2013, 4 S3 (102), p. 1 – 100.
- 2 Jais P., Cauchemez B., MacLe L. et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008; 118(24): 2498-2505. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582.
- 3 Pappone C., Augello G., Sala S. et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(11): 2340-2347.
- 4 Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Дупляков Д.В., и соавт. Радиочастотная катетерная абляция пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий: клинические результаты 5-летнего наблюдения. *Кардиология*, 2013, 6(53): 4-11 / Ardashev A.V., Zhelyakov E.G., Duplyakov D.V., et al. *Long-Term Results of Radiofrequency Catheter Ablation of Long-lasting Persistent Atrial Fibrillation: Five Years of Follow-up. Kardiologiya*, 2013, 6 (53): 4-11.
- 5 Дедов Д.В. Клинико-функциональные особенности и прогноз больных с фибрилляцией предсердий различной этиологии после операции радиочастотной абляции. *Тверской медицинский журнал*, 2014, 7: 181-194 / Dedov D.V. *Clinico-functional features and prognosis of patients with atrial fibrillation of different etiology after the operation of radiofrequency ablation. Tverskoy meditsinskiy zhurnal*, 2014, 7: 181-194.
- 6 Долгинина С.И., Хохлунов С.М. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий после ее катетерной абляции. *Медицинский альманах*, 2015, 3 (38): 93-96 / Dolginina S.I., Khokhlunov S.M. *Predictors of recurrence of atrial fibrillation after its catheter ablation. Meditsinskiy al' manakh*, 2015, 3 (38): 93-96.
- 7 Линчак Р.М., Свешников А.В., Кушенко И.П., Недбайкин А.М. Ранние и отдаленные результаты радиочастотной абляции и прогнозирование ее эффективности у больных с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*, 2012, 69: 32-37 / Lynchak R.M., Sveshnikov A.V., Kushenko I.P., Nedbaykin A.M. *Early and long-term results of radiofrequency ablation and predictive of its efficacy in patients with atrial fibrillation. Vestnik aritmologii*, 2012, 69: 32-37.
- 8 Ардашев А.В., Долгушина Е.А., Ардашев В.Н. Радиочастотная абляция фибрилляции предсердий (тактика врача). *Лечение и профилактика*, 2012, 2 (3): 12-18 / Ardashev A.V., Dolgushina E.A., Ardashev V.N. *Radiofrequency ablation of atrial fibrillation (tactics of the doctor). Lecheniye i profilaktika*, 2012, 2 (3): 12-18.
- 9 Шохзодаева З.О., Рябыкина Г.В., Сапельников О.В., и соавт. Возможности выявления и прогнозирования ранних рецидивов фибрилляции предсердий по данным мониторинга ЭКГ после катетерной радиочастотной абляции легочных вен. *Кардиологический вестник*, 2017, 2(13): 48-53 / Shokhzodaeva Z.O., Ryabikina G.V., Sapelnikov O.V., et al. *Possibilities of detection and prediction of early recurrences of atrial fibrillation according to ECG monitoring after catheter radiofrequency ablation of pulmonary veins. Kardiologicheskii vestnik*, 2017, 2(13): 48-53.
- 10 Сапельников О.В., Шувалова Ю.А., Черкашин Д.И., и соавт. Вольтажное картирование как способ оценки фиброза левого предсердия. *Патология кровообращения и кардиохирургия*, 2016, 2(20): 111-116. DOI: 10.21688-1681-3472-2016-2-111-116 / Sapelnikov O.V., Shuvalova Yu.A., Cherkashin D.I., et al. *Voltage mapping as a way of assessing left atrial fibrosis. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*, 2016, 2(20): 111-116.
- 11 Сапельников О.В., Шувалова Ю.А., Черкашин Д.И., и соавт. Вольтажное картирование как способ оценки фиброза левого предсердия. Средне-отдаленные результаты первой операции антральной изоляции легочных вен: пилотное исследование. *Медицинский альманах*, 2016, 4 (44): 56-59 / Sapelnikov O.V., Shuvalova Yu.A., Cherkashin D.I., et al. *Voltage mapping as a way of assessing left atrial fibrosis. Mid-long-term results of the first operation of antral isolation of pulmonary veins: a pilot study. Meditsinskiy al' manakh*, 2016, 4 (44): 56-59.

12. Ogawa M., Kumagai K., Vakulenko M., et al. Reduction of P-wave duration and successful pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 931–938.
13. Okumura Y., Watanabe I., Ohkubo K., et al. Prediction of the efficacy of pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation by signal-averaged P-wave duration. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 304–313.
14. Lim T.W., Wu G., Ross D.L., Thomas G.P. P-wave measurements and electrical reconnection of the posterior left atrium after catheter ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: 1324–1334.
15. Janin S., Wojcik M., Kuniss M., et al. Pulmonary vein antrum isolation and terminal part of the P wave. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010; 33(7): 784–789
16. Van Beeumen K., Houben K., Tavernier R., Ketels S., Duytschaever M. Changes in P-wave area and P-wave duration after circumferential pulmonary vein isolation. *Europace* 2010; 12: 798–804.
17. Zhao L., Jiang W.F., Zhou L., Liu X. Early phase changes of P-wave characteristics after circumferential pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 2607–2612
18. Nassif M., Krul S.P., Driessen A.H., et al. Electrocardiographic P wave changes after thoracoscopic pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2013; 37: 275–282
19. Maan A., Mansour M., Ruskin J.N., Heist E.K. Impact of catheter ablation on P-wave parameters on 12-lead electrocardiogram in patients with atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 2014; 47(5): 725-733
20. Kizilirmak F., Demir G.G., Gokdeniz T., et al. Changes in Electrocardiographic P Wave Parameters after Cryoballoon Ablation and Their Association with Atrial Fibrillation Recurrence. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016 Nov;21(6):580-587. doi: 10.1111/anec.12364.
21. Hu X., Jiang J., Ma Y., Tang A. Novel P Wave Indices to Predict Atrial Fibrillation Recurrence After Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Med Sci Monit*. 2016 Jul 24; 22:2616-23.
22. Salah A., Zhou S., Liu Q., Yan H. P wave indices to predict atrial fibrillation recurrences post pulmonary vein isolation. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101(6): 519-527.
23. Blanche C., Tran N., Rigamonti F., et al. Value of P-wave signal averaging to predict atrial fibrillation recurrences after pulmonary vein isolation. *Europace*. 2013; 15(2): 198-204.
24. Caldwell J., Koppikar S., Barake W., et al. Prolonged P-wave duration is associated with atrial fibrillation recurrence after successful pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014 Mar; 39(2):131-8. doi: 10.1007/s10840-013-9851-1.
25. Huo Y., Holmqvist F., Carlson J., et al. Variability of P-wave morphology predicts the outcome of circumferential pulmonary vein isolation in patients with recurrent atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 2015 Mar-Apr; 48(2):218-25. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.11.011.
26. Kanzaki Y., Inden Y., Ando M., et al. An ECG Index of P-Wave Force Predicts the Recurrence of Atrial Fibrillation after Pulmonary Vein Isolation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016 Nov; 39(11):1191-1197. doi: 10.1111/pace.12956.
27. Wu J.T., Long D.Y., Dong J.Z., et al. Advanced interatrial block predicts clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Cardiol*. 2016 Oct; 68(4):352-6. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.10.015.
28. Mugnai G., Chierchia G.B., de Asmundis C., et al. P-wave indices as predictors of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation in normal left atrial size. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016 Mar; 17(3):194-200. doi: 10.2459/JCM.0000000000000220.
29. Мытник Т.В., Стручков П.В., Щелькалина С.П. Пути повышения информативности электрокардиографии в раннем выявлении пациентов с фибрилляцией предсердий, Медицинский алфавит, 2016, Т. 3 № 30 (293): 31-35 / Мытник Т.В., Стручков П.В., Шчелькалина С.П. Ways to improve informative value of electrocardiography in early detection of patients with atrial fibrillation. *Meditsinskiy alfavit*, 2016, V. 3 № 30 (293): 31-35.
30. Мытник Т.В., Стручков П.В., Шчелькалина С.П. Ways to improve informative value of electrocardiography in early detection of patients with atrial fibrillation. *Meditsinskiy alfavit*, 2016, V. 3 № 30 (293): 31-35.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ ДИАГНОЗА СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Сергиенко И.В., Курбанисмаилова П.М., Сергиенко В.Б.

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

MYOCARDIUM PERFUSION ASSESSED BY SINGLE-PHOTON EMISSION TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH VARIOUS PROBABILITIES OF FAMILY HYPERCHOLESTERINEMIA

Sergienko I.V., Kurbanismailova P.M., Sergienko V.B.

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить особенности клеточной перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и различной вероятностью диагноза семейной гиперхолестеринемии (СГХС).

Материал и методы: однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ/КТ) с ^{99m}Tc -МИБИ по стандартному протоколу покой/нагрузка проводилась у двух групп пациентов ($n=32$ и $n=36$) с уровнем общего холестерина ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л, включенных в Российский регистр семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС). У пациентов группы 1 (с ГХС и документированной ИБС) оценивалась тяжесть нарушений перфузии и преходящей ишемии миокарда ЛЖ. У пациентов группы 2 (асимптомные пациенты с ГХС без ИБС, АГ, ОКС в анамнезе) оценивали изолированное влияние ГХС на клеточную перфузию миокарда.

Результаты: у пациентов обеих групп по данным ОЭКТ отмечалась визуальная неравномерность перфузии миокарда, более выраженная при исследовании в покое и у пациентов группы 1. В группе 1 выявлена более высокая частота положительной нагрузочной пробы, наиболее высокие значения индексов неоднородности и тяжести нарушения перфузии миокарда ЛЖ ($p < 0,01$). Достоверных признаков преходящей ишемии миокарда ЛЖ у пациентов группы 2 не выявлялось. Неоднородность перфузии у пациентов группы 2 выше при предположительном диагнозе СГХС, по сравнению с возможным ($p = 0,07$). Выявлена положительная связь между уровнями ОХС/ХС ЛНП и $\sigma_{\text{sev}}/\sigma_{\text{het}}$ ($r = 0,38$, $p = 0,02$, $r = 0,40$, $p = 0,015$, соответственно).

Заключение: при невозможности выполнить генетический тест пациентам с подозрением на СГХС, становится актуальным вопрос дополнительного обследования этих пациентов. Перфузионная ОЭКТ миокарда – чувствительный и воспроизводимый метод, позволяющий визуализировать наиболее ранние нарушения клеточной перфузии миокарда у пациентов с высоким риском развития ИБС, в том числе при выраженной гиперхолестеринемии.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, однофотонная эмиссионная томография, перфузия миокарда

SUMMARY

Aim: to assess the features of cell perfusion according to single-photon emission computed tomography (SPECT) in patients with severe hypercholesterolemia (HCh) and various probabilities of familial hypercholesterolemia (FH).

Material and methods: single-photon emission computed tomography (SPECT/CT) with ^{99m}Tc -MIBI, using standard rest/stress protocol, was performed in two groups of patients ($n=32$ and $n=36$) with TCh level ≥ 7.5 mmol/l and/or LDL ≥ 4.9 mmol/l, included in the Russian Registry of Family Hypercholesterolemia (RuFH). Group 1 (with HCh and established IHD) was evaluated for severity of LV myocardial perfusion defects and transient ischemia. In Group 2 patients (asymptomatic patients with HCh without IHD, AH, history of ACS), the isolated effect of HCh on the cellular myocardial perfusion was assessed.

Results: in both groups, visual inhomogeneity of myocardial perfusion, according to SPECT, was visualized, more severe at rest images and in group 1. In group 1 higher frequency of positive exercise test result was shown, higher values of LV myocardial perfusion heterogeneity and defect severity parameters according to SPECT ($p < 0.01$). No significant LV ischemia in patients of group 2 was detected. Perfusion heterogeneity in patients of group 2 was significantly higher in “probable” FH diagnosis compared with “possible” ($p = 0.07$). Positive correlations were found between the levels of TCh/LDL and $\sigma_{\text{sev}}/\sigma_{\text{het}}$ ($r = 0.38$, $p = 0.02$, $r = 0.40$, $p = 0.015$, respectively).

Conclusion: in case when genetic test is not possible to perform in patients with suspected FH, the question of an additional examination of these patients appears. Myocardial perfusion SPECT is a sensitive and reproducible method that allows to visualize earliest impairments of myocardial perfusion in patients with a high IHD risk, including severe hypercholesterolemia.

Keywords: familial hypercholesterolemia, single-photon emission tomography, myocardial perfusion

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

| | |
|---|---|
| Курбанисмаилова Патимат Меджидовна | асп. отд. проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. E-mail: p.kurbanismaилова@mail.ru |
| Сергиенко Владимир Борисович | проф., доктор мед. наук, рук. отд. радионуклидной диагностики НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. E-mail: vbsergienko@yandex.ru |
| Ответственный за связь с редакцией: Сергиенко Игорь Владимирович | доктор мед. наук, вед. науч. сотр. отд. проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. E-mail: igorcadio@mail.ru |

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наследственным заболеванием, обусловленным генетическими мутациями [1]. Они приводят к стойкому повышению липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), что сопровождается многократным увеличением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [2–4]. Это диктует необходимость использования наиболее чувствительных методов выявления у этих пациентов ранних нарушений кровоснабжения миокарда, вызванных атеросклеротическими нарушениями микроциркуляции. В этом плане незаменимым остается метод перфузионной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ, поскольку данный радиофармпрепарат (РФП) проникает через мембрану интактных кардиомиоцитов и удерживается в митохондриях [5]. Это позволяет визуализировать клеточную перфузию миокарда, с возможностью оценки тяжести преходящей ишемии миокарда, обусловленной как коронарогенными, так и некоронарогенными причинами [6, 7]. Использование перфузионной радионуклидной томографии сердца в качестве метода отбора пациентов с подозреваемой ИБС на коронароангиографию находится в рамках современной стратегии реваскуляризации, основанной не столько на анатомической оценке коронарного русла, сколько на результатах функциональных и физиологических исследований [8–10]. Возможность количественной оценки нарушений перфузии, которые могут быть как очаговыми, так и диффузными, предоставляет кардиологу возможность оценивать динамику состояния клеточного кровоснабжения миокарда после терапевтических или интервенционных процедур [11, 12]. Совершенствование аппаратной и программной части современных эмиссионных томографов позволяют визуализировать наиболее ранние изменения кровоснабжения миокарда у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе при выраженной гиперхолестеринемии, приводящих к атеросклерозу как крупных, так и мелких сосудов [13]. В нашем исследовании была поставлена задача оценки особенностей клеточной перфузии по данным ОЭКТ у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и различной вероятностью диагноза СГХС.

Материалы и методы

В исследование были включены две группы пациентов (n=32 и n=36) старше 18 лет с уровнем общего холестерина (ОХС) $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л, отобранных из Московского сегмента Российского регистра семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС). Критериями невключения в регистр являлись: почечная недостаточность (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин), нефротический синдром, сердечная недостаточность 3–4 ФК по NYHA, ОКС или реваскуляризация миокарда в течение последних 6 месяцев, онкологические заболевания с активностью процесса в течение последних 5 лет, гипотиреоз (ТТГ $\geq 1,5$ ВГН), декомпенсированный сахар-

ный диабет (гликированный гемоглобин $>8\%$), уровень ТГ $\geq 4,5$ ммоль/л (400 мг/дл). Всем пациентам был выполнен сбор анамнеза, данных о медикаментозной терапии, проведено измерение показателей липидного профиля, расчет вероятности диагноза СГХС по критериям Голландских липидных клиник и британским критериям (S. Broom) [14–17].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ/КТ) с ^{99m}Tc-МИБИ по протоколу покой/нагрузка проводилась у двух групп пациентов по стандартному и идентичному протоколу [18, 19]. Целью проведения ОЭКТ миокарда у пациентов группы 1 была оценка тяжести стабильных и преходящих нарушений перфузии, оценка характера и распространенности преходящей ишемии миокарда ЛЖ у пациентов с ГХС и документированным диагнозом ИБС. С этой целью, из 84 пациентов регистра, удовлетворяющим данным критериям, методом конвертов было отобрано 36 пациентов (исследование выполнено у 32). Оценка результатов ОЭКТ миокарда у этих пациентов включала расчет стандартных показателей нарушений перфузии в покое (SRS), после нагрузки (SSS) и тяжести преходящей ишемии (SDS) с указанием ее локализации в бассейнах кровоснабжения основных коронарных артерий. Целью проведения ОЭКТ миокарда у пациентов группы 2 была оценка изолированного влияния гиперхолестеринемии на клеточную перфузию миокарда. В данную подгруппу вошли 36 асимптомных пациентов, у которых были исключены какие-либо другие факторы, способные повлиять на перфузию миокарда, в том числе установленная ИБС, АГ, ОКС в анамнезе, наличие стенозирующего атеросклероза, эндovasкулярное, хирургическое лечение или прием гиполипидемических препаратов в течение последних 6 мес. Оценка результатов ОЭКТ миокарда у этих пациентов, помимо стандартных параметров, включала расчет количественных показателей неравномерности (σ_{het}) и тяжести (σ_{sev}) нарушений перфузии ЛЖ, изученных и валидированных нами в предыдущих публикациях при использовании ОЭКТ с КТ-коррекцией поглощения излучения [20–22].

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программного пакета IBM SPSS 23. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$. Учитывая наличие четырех групп вероятности диагноза СГХС, в расчетах применена общая линейная модель (GLM), включающая методы дисперсионного (ANOVA) анализа с последующим post-hoc-анализом по Шеффе. При сравнении категориальных данных использовался критерий χ^2 , корреляционный анализ проводился по Пирсону.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов, включенных в регистр РоСГХС, утолщение ахиллового сухожилия отмечалось у 37 (8.6%) пациентов, среди их родственников – в 3.5% случаев, у 17.8% пациентов ГХС была диагностирована впервые. В регистр включались пациенты с различным терапевтическим фоном: 64.8% не находились на гиполипидемической (ГЛ) терапии, при том, что 79.4% из них знали о наличии у себя ГХС. Более того, из 84 пациентов с документированной ИБС, на ГЛ-терапии находи-

лись лишь 65 (77.3%). Средние значения уровня ОХС при измерении на основном визите составили 8.2 (7.7-9.0) ммоль/л, ХС ЛНП – 5.9 (5.4-6.8) ммоль/л. При этом в группах пациентов, находящихся и не находящихся на ГЛ-терапии, эти значения достоверно не различались ($p=0.94$ и $p=0.40$, соответственно). Это связано с тем, что в группе пациентов, находящихся на ГЛ-терапии были достоверно более высокие уровни ОХС в анамнезе ($p<0.001$).

Перфузионная ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ выполнялась пациентам с ГХС по идентичному протоколу, в покое и после нагрузочной пробы, однако контингент пациентов был различным, следовательно, различными были и задачи проведения данного исследования. Из 32 пациентов группы 1 (пациенты с ИБС), у 19, согласно Голландским критериям, был предположительных диагноз СГХС, у 13 – определенный. Из 36 пациентов группы 2

(асимптомные пациенты без ИБС), у 27 был возможный диагноз СГХС, у 9 – предположительный. Таким образом, сформировалось 4 группы пациентов с выполненной ОЭКТ миокарда. При визуальном анализе томосцинтиграмм миокарда ЛЖ у всех пациентов отмечалась визуальная неравномерность перфузии миокарда, более выраженная при исследовании в покое и у пациентов 1 группы. Достоверных (превышающих пороговое значение $SDS=4$) признаков преходящей ишемии миокарда ЛЖ у пациентов 2 группы не выявлялось. В группе 1 чаще отмечался положительный результат нагрузочной пробы, а преходящая ишемия трактовалась как достоверная у 13 пациентов (40.6%), и являлась в этих случаях субстратом установленной ИБС. Сравнение результатов нагрузочной пробы и количественных параметров нарушений перфузии в данных группах приведено в таблице 1.

Таблица 1. Показатели нагрузочной пробы и перфузионной ОЭКТ миокарда у пациентов с различной вероятностью диагноза СГХС и установленной ИБС (группа 1) или без ИБС (группа 2)

| Диагноз СГХС согласно Голл. критериям | Группа 1 (n=32) | | Группа 2 (n=36) | | p* (общая модель) |
|---|--|-----------------------------|----------------------------|---------------------|-------------------|
| | 1: Определенный (n=13) | 2: Предположительный (n=19) | 2: Предположительный (n=9) | 3: Возможный (n=27) | |
| Положительный результат нагрузочной пробы | 5 (38.5%) | 7 (58.3%) | 0 (0%) | 1 (3.7%) | <0.01** |
| METS | 4.4±1.4 | 4.7±1.3 | 5.4±1.2 | 5.8±1.8 | 0.08 |
| ФВ ЛЖ | 59±10 | 58±11 | 66±8 | 68±9 | 0.15 |
| SSS | 8 (6-9) | 8 (7-8) | 6 (4-6) | 5 (4-6) | 0.11 |
| SRS | 4 (4-5) | 5 (4-6) | 4 (4-5) | 5 (4-5) | 0.61 |
| SDS | 4 (2-5) | 3 (2-4) | 2 (1-2) | 1 (1-2) | 0.053 |
| Rest σ_{sev} | 23.8±2.6 | 23.2±3.8 | 19.9±2.9 | 19.4±3.6 | <0.001 |
| | Post-hoc-анализ: p1-2=0.97; p1-3=0.08; p1-4<0.01; p2-3=0.14; p2-4<0.01; p3-4=0.99 | | | | |
| Rest σ_{het} | 6.8±0.6 | 6.6±0.4 | 6.6±0.8 | 6.0±0.6 | <0.001 |
| | Post-hoc: p1-2=0.87; p1-3=0.89; p1-4<0.01; p2-3=0.99; p2-4=0.01; p3-4=0.07 | | | | |
| Stress σ_{sev} | 25.5±2.7 | 25.1±3.0 | 20.6±2.6 | 20.1±3.0 | <0.005 |
| | Post-hoc-анализ: p1-2=0.85; p1-3=0.02; p1-4<0.01; p2-3=0.04; p2-4<0.01; p3-4=0.46 | | | | |
| Stress σ_{het} | 7.3±1.1 | 6.9±0.9 | 6.4±0.8 | 5.9±0.6 | <0.001 |
| | Post-hoc-анализ: p1-2=0.37; p1-3=0.03; p1-4<0.001; p2-3=0.29; p2-4=0.01; p3-4=0.14 | | | | |

* Общая линейная модель, ** тест тренд- χ^2 для таблицы 4x2

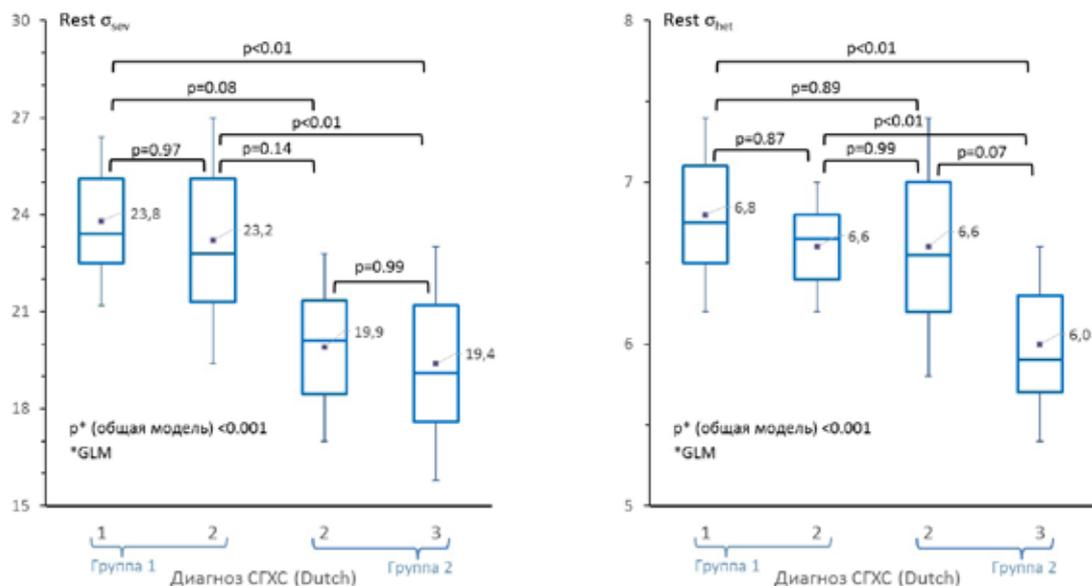


Рисунок 1. Значения σ_{sev} и σ_{het} по данным ОЭКТ у пациентов с различной вероятностью диагноза СГХС.

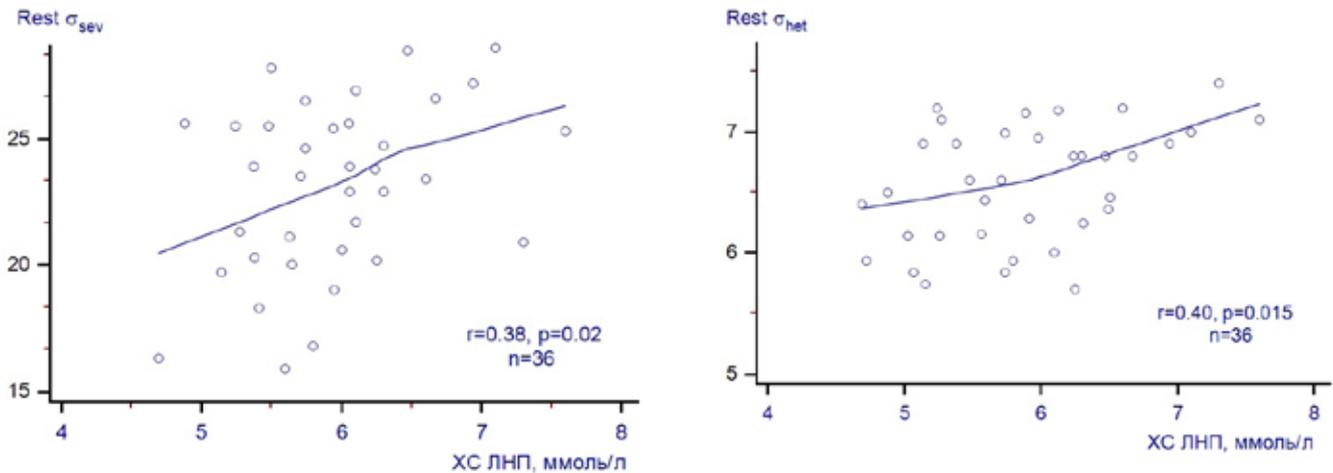


Рисунок 2. Связь Rest $\sigma_{sev}/\sigma_{het}$ с ОХС/ХС ЛНП у пациентов с ГХС

Таблица 2. Связь $\sigma_{sev}/\sigma_{het}$ с параметрами липидного профиля у пациентов с ГХС

| Параметр | ОХС | | ХС ЛНП | | ХС ЛВП | | ТГ | |
|-----------------------|------|-------|--------|-------|--------|------|-------|------|
| | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Rest σ_{sev} | 0.33 | 0.051 | 0.38 | 0.02 | 0.06 | 0.73 | -0.06 | 0.73 |
| Rest σ_{het} | 0.35 | 0.04 | 0.40 | 0.015 | -0.01 | 0.99 | 0.01 | 1.00 |
| Stress σ_{sev} | 0.27 | 0.11 | 0.30 | 0.07 | 0.07 | 0.69 | -0.04 | 0.82 |
| Stress σ_{het} | 0.27 | 0.11 | 0.31 | 0.06 | -0.03 | 0.86 | 0.05 | 0.77 |

В группе 2 выполнен корреляционный анализ параметров липидного профиля и неравномерности перфузии миокарда.

Как следует из табл. 1 и 2, параметры тяжести нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным ОЭКТ в покое увеличиваются по мере увеличения вероятности диагноза СГХС, и имеют прямую корреляцию с уровнем ОХС и ХС ЛНП.

Таким образом, полученные нами данные перфузионной ОЭКТ миокарда левого желудочка, проводимой в покое и после нагрузочной пробы, продемонстрировали, что у пациентов с ГХС и наличием ИБС выше частота получения положительного результата нагрузочной пробы, а также более высокие значения параметров неоднородности и выраженности дефектов перфузии. Этот результат ожидаем, поскольку наличие ИБС и предполагает наличие значимых дефектов перфузии, в том числе стресс-индуцированной ишемии миокарда [23]. Логичной была проверка гипотезы о том, что у пациентов без установленной ИБС, но с установленным или предполагаемым диагнозом СГХС, перфузия миокарда окажется более неравномерной, чем при возможном диагнозе СГХС. Это связано с тем, что абсолютное значение ХС ЛНП является параметром Голландских критериев диагноза СГХС, а повышение уровня ОХС и ХС ЛНП, как было показано ранее, имеет прямую связь с появлением неравномерной перфузии миокарда [20]. Эти результаты были подтверждены настоящим исследованием, в котором была выявлено, что параметры тяжести нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным ОЭКТ в покое увеличиваются по мере увеличения вероятности диагноза СГХС, и имеют прямую корреляцию с уровнем ОХС и ХС ЛНП. При этом отмечается, что показатель неравномерности перфузии миокарда ЛЖ (σ_{het}) у пациентов с предположительным диагнозом СГХС достоверно выше, чем у пациентов с возможным диагнозом СГХС, и приближается к значениям у пациентов с ИБС. В то же время показатель тяжести нарушений перфузии (σ_{sev}) достоверно выше у пациентов с ИБС независимо от вероятности диагноза СГХС. При этом аналогичные параметры, полученные при нагрузочной про-

бе, демонстрируют аналогичную зависимость, но в меньшей мере. Более того, на фоне нагрузочных проб у пациентов с ГХС неравномерность перфузии в целом несколько уменьшалась. Такой результат позволяет сделать предположение, что у пациентов с ГХС в зонах, где микроциркуляция была нарушена в покое, на фоне гиперемии, вызванной нагрузочной пробой, клеточная перфузия могла улучшаться.

Количественный анализ неоднородности перфузии миокарда с использованием параметров σ_{sev} и σ_{het} хорошо соотносился с данными визуального анализа и позволил выявить некоторые закономерности, касающиеся изменения перфузии миокарда у пациентов с ГХС на разных этапах заболевания. Так, если асимптомные пациенты с ГХС уже характеризуются более выраженной неравномерностью перфузии (выше значения Rest σ_{het}), то с течением времени у них происходит ухудшение параметра σ_{sev} , отражающего общую тяжесть нарушений. Таким образом, у пациентов с ГХС постепенно происходит объединение мелких участков неравномерности перфузии в более крупные, которые со временем могут достигнуть уровня "дефекта". Фактически мы наблюдаем за процессом возникновения признаков ИБС на уровне клеточной перфузии. На ОЭКТ-изображениях это отражается мелкими диффузными участками преходящих нарушений кровообращения, не связанными с бассейном какой-либо крупной КА (рис. 3 В), с последующим формированием достоверных единичных или множественных преходящих дефектов перфузии, заставляющих заподозрить развитие обструктивного поражения коронарного русла (рис. 3 Г). У таких пациентов данные ОЭКТ могут являться аргументом в пользу проведения коронарографии. С точки зрения анатомии сосудов сердца эти процессы можно объяснить тем, что у пациентов с ГХС ранние изменения кровоснабжения возникают на микроциркуляторном уровне. В дальнейшем постепенно вовлекаются коронарные артерии большего калибра, что в итоге приводит к появлению гемодинамически значимых поражений магистральных коронарных артерий, или же к манифестации при разрыве АСБ.

Необходимо отметить, что деление вероятности СГХС на различные категории как по Голландским диагностическим критерием, так и по критериям С. Брума, носит несколько условный характер, поскольку, в частности, положительный результат генетического теста автоматически означает определенный диагноз СГХС [17]. К сожалению, стоимость генетического теста в России остается высокой, а возможности его выполнения ограничены малым количеством лабораторий. Ситуация усугубляется отсутствием баз данных пациентов с наличием мутаций, в особенности, характерных для российской популяции. В результате, согласно текущим Российским рекомендациям (2017), для выявления пациентов с СГХС считается возможным использование Голландских критериев без генетического анализа [15]. Однако это означает, что диагноз

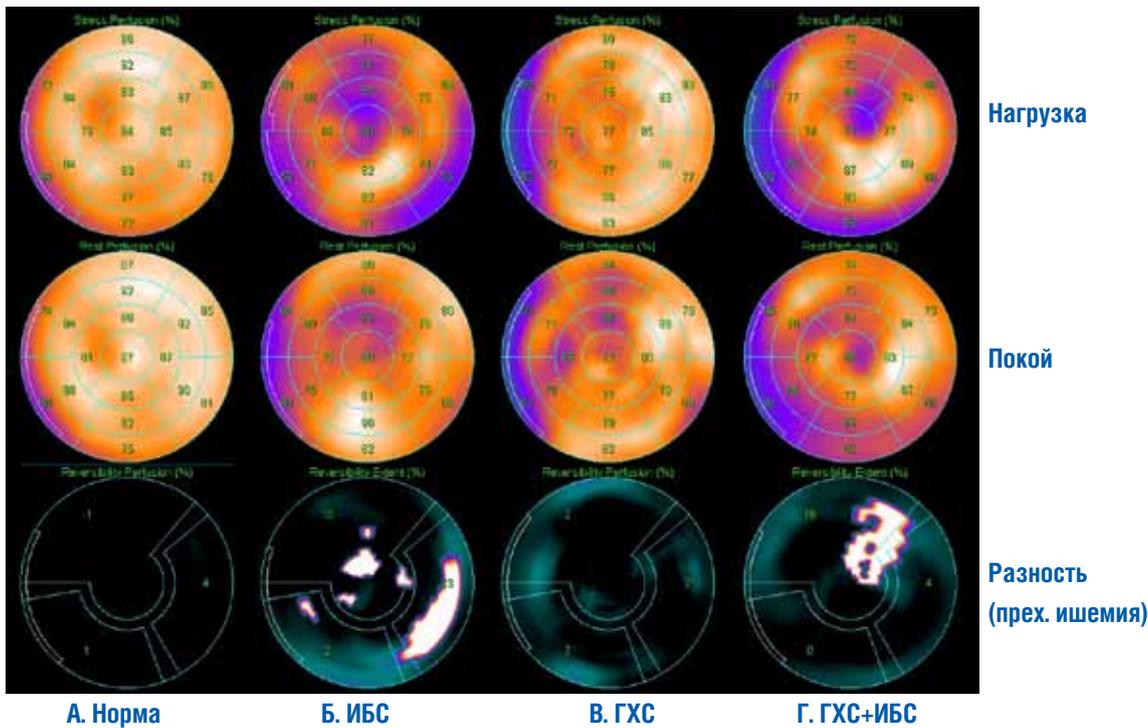


Рисунок 3. Варианты результатов перфузионной ОЭКТ миокарда. В норме (А) перфузия миокарда ЛЖ в покое и после нагрузки равномерна, преходящая ишемия не выявляется. При ИБС, вызванной обструктивным поражением КА (Б), преходящие дефекты перфузии имеют очаговый характер и соотносятся по локализации с бассейном КА. При ГХС (В) перфузия миокарда диффузно неравномерна, может улучшаться на фоне гиперемии, преходящая ишемия носит диффузный мозаичный характер, что интерпретируется как нарушение кровоснабжения миокарда на уровне микроциркуляции. При развитии ИБС на фоне длительной ГХС (Г) зоны неравномерности сливаются и достигают критериев достоверного дефекта.

СГХС в излишне большой степени зависит от того, в каком объеме врачом в конкретном случае были задействованы доступные диагностические возможности [24-26]. В случае отсутствия возможности выполнить генетический тест, неопределенность диагностических шкал существенно возрастает [1]. Это порождает необходимость проведения дальнейшей работы по определению перечня диагностических методов, доступных для врачей в реальной клинической практике. Одним из перспективных методов в данном списке может стать перфузионная ОЭКТ миокарда – чувствительный и воспроизводимый метод, дающий возможность определять тактику лечения и прогноз пациентов с определенным диагнозом СГХС в Российской популяции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. de Ferranti S.D., Rodday A.M., Mendelson M.M., et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 2016. 133(11): 1067-1072.
2. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013. 34(45): 3478-3490.
3. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., et al. Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012. 97(11): 3956-3964.
4. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. М.: Патисс. 2017 / Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kukharchuk V.V. Atherosclerosis and dyslipidemias: modern aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment. M.: Patiss. 2017.
5. Сергиенко В.Б., Саютина Е.В., Самойленко Л.Е. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизмененными и малоизмененными коронарными артериями. *Кардиология*. 1999. 39(1): 25-30 / Sergienko V.B., Sayutina E.V., Samoilenko L.E. et al. The role of endothelial dysfunction in the development of myocardial ischemia in patients with ischemic heart disease with intact or initially changed coronary arteries. *Cardiologia*. 1999. 39 (1): 25-30
6. Matsunari I., Taki J., Nakajima K., et al. Myocardial viability assessment using nuclear imaging. *Ann Nucl Med*. 2003. 17(3): 169-179.
7. Аншелес А.А., Щиголева Я.В., Сергиенко И.В. и др. Особенности перфузии и симпатической иннервации миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиологический вестник*. 2016. XI(1): 24-33 / Ansheles A.A., Schigoleva Y.V., Sergienko, I.V. et al. SPECT

- myocardial perfusion and sympathetic innervation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2016. XI(1): 24-33.
8. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007. 356(15): 1503-1516.
 9. Hachamovitch R., Di Carli M.F. Methods and limitations of assessing new noninvasive tests: Part II: Outcomes-based validation and reliability assessment of noninvasive testing. *Circulation*. 2008. 117(21): 2793-2801.
 10. Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H., et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009. 360(3): 213-224.
 11. Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломяный В.В. и др. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник*. 2012. VII(2): 10-16 / Ansheles A.A., Shulgin D.N., Solomyany V.V. et al. Comparison of stress-test, single-photon emission computed tomography, and coronary angiography results in IHD patients. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2012. VII(2): 10-16.
 12. Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломяный В.В. и др. Клиническая значимость радионуклидной диагностики при решении вопросов направления больных ИБС на коронароангиографию. *Терапевт*. 2012. 9: 34-41 / Ansheles A.A., Shulgin D.N., Solomyany V.V. et al. Clinical significance of nuclear medicine in selection of IHD patients to coronary angiography. *Terapevt*. 2012. 9: 34-41.
 13. Сергиенко В.Б. Современные возможности радионуклидной молекулярной визуализации атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2016. 4: 5-13 / Sergienko V.B. Modern possibilities of nuclear visualization of atherosclerosis. *Atheroscleroz i dyslipidemii*. 2016. 4: 5-13.
 14. Primary P., Genest J., Hegele R.A., et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol*. 2014. 30(12): 1471-1481.
 15. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017. 3: 4-23 / Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations. VI revision. *Atheroscleroz i dyslipidemii*. 2017. 3: 4-23.
 16. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014. 171(3): 309-325.
 17. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013. 34(45): 3478-3490a.
 18. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Шульгин Д.Н. и др. Методические рекомендации: перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда. *Кардиологический вестник*. 2015. X(2): 6-21 / Sergienko V.B., Ansheles A.A., Shulgin D.N. et al. Guidelines: myocardial perfusion scintigraphy and SPECT. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015. X(2): 6-21.
 19. Аншелес А.А., Миронов С.П., Шульгин Д.Н., Сергиенко В.Б. Перфузионная ОЭКТ миокарда с КТ-коррекцией поглощения: принципы получения и интерпретации данных (методические рекомендации). *Лучевая диагностика и терапия*. 2016. 3(7): 87-101. / Ansheles A.A., Mironov S.P., Shulgin D.N., Sergienko V.B. Myocardial perfusion SPECT with CT-based attenuation correction: data acquisition and interpretation (guidelines). *Lučevaya diagnostika i terapiya*. 2016. 3(7): 87-101.
 20. Аншелес А.А., Мартиросян Л.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Новые подходы к количественной оценке начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015. 5: 17-26 / Ansheles A.A., Martirosyan L.A., Sergienko I.V., Sergienko V.B. New approaches to quantifying early disorders and perfusion inhomogeneity of the myocardium according to the data of single-photon emission computed tomography. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2015. 5: 17-26.
 21. Аншелес А.А. Особенности интерпретации перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с компьютерно-томографической коррекцией поглощения. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2014. 2: 5-20. / Ansheles A.A. Specific features of interpretation of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography with computed tomographic attenuation correction. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2014. 2: 5-20.
 22. Аншелес А.А., Халикова Э.И., Рыжикова О.А. Способ количественной оценки нарушений перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Медицинская физика*. 2016. 1(69): 46-53. Ansheles A.A., Khalikova E.I., Ryzhikova O.A. New method of quantifying myocardial perfusion impairments assessed with single-photon emission computed tomography. *Medical Physics*. 2016. 1(69): 46-53.
 23. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика в кардиологии. В книге: *Руководство по кардиологии. В 4-х томах. Под редакцией Е.И. Чазова. М.: Практика. 2014. Т.2: 571-612. / Sergienko V.B., Ansheles A.A. Nuclear imaging in cardiology. Guide of cardiology, 4 vol. Edited by E.I. Chazov. M.: Praktika. Vol. 2: 571-612*
 24. Oosterveer D.M., Versmissen J., Schinkel A.F.L., et al. Clinical and genetic factors influencing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia. *Clinical Lipidology*. 2010. 5(2): 189-197.
 25. Corrao G., Scotti L., Zambon A., et al. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis*. 2011. 217(2): 479-485.
 26. Dragomir A., Cote R., Roy L., et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care*. 2010. 48(5): 418-425.

ОЦЕНКА ДЕФОРМАЦИИ И РОТАЦИОННЫХ СВОЙСТВ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХСН С СОХРАННОЙ И СНИЖЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВЫХ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ НЕДОППЛЕРОВСКОГО ИЗОБРАЖЕНИЯ МИОКАРДА В ДВУМЕРНОМ И ТРЕХМЕРНОМ РЕЖИМАХ

Сохибназарова В. Х., Саидова М.А., Терещенко С. Н.

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

EVALUATION OF MYOCARDIAL DEFORMATION AND ROTATIONAL PROPERTIES IN PATIENTS WITH CHF WITH A PRESERVED AND REDUCED SYSTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE WITH THE USE OF NEW ECHOCARDIOGRAPHIC TECHNOLOGIES OF THE NON-DOPPLER IMAGING OF THE MYOCARDIUM IN TWO- AND THREE-DIMENSIONAL REGIMES

Sohibnazarova V. Kh., Saidova M. A., Tereshenko S. N.

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

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить особенности деформации и ротационных свойств левого желудочка, больных ХСН с сохранной и сниженной систолической функцией ЛЖ по данным эхокардиографической технологии недоплеровского изображения миокарда (2D и 3D Speckle Tracking) в двумерном и трехмерном режимах (2D и 4D Strain) у больных ХСН с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Методы: в исследование было включено 50 больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной и сниженной систолической функцией ЛЖ. Всем больным помимо стандартной трансторакальной эхокардиографии проводилась также оценка деформации миокарда и ротационных свойств ЛЖ с использованием технологии недоплеровского изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах (2D и 3D Speckle Tracking). Результаты исследования свидетельствуют, что при сравнении данных двух методов больных ХСН, с сохранной и сниженной систолической функцией, трехмерный режим продемонстрировал более низкие показатели деформации по сравнению с двумерным режимом.

Результаты: Сравнительный анализ полученных данных показал, что в двумерном режиме у больных II группы отмечалось существенное снижение показателей деформации миокарда ЛЖ по сравнению с I группой и КГ. При сравнении параметров глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS, %) отмечалось статистически значимое снижение этих показателей у больных II группы ($-7,7 \pm 2,6\%$) ($p < 0,05$) по сравнению с КГ ($-20 \pm 6,2\%$). Важно отметить, что значения показателя GLS у больных I группы ($-16,3 \pm 4,9\%$) находились ниже допустимых значений ($p < 0,05$). Значения показателя радиальной деформации (GRS) были снижены в меньшей степени у больных I группы ($32,8 \pm 12,8\%$)

SUMMARY

Aim: to study the peculiarities of deformation and rotational properties of the left ventricle in patients with CHF with a preserved and reduced systolic function of the LV according to the echocardiographic technology of the non-Doppler imaging of the myocardium in 2D and 3D Speckle Tracking Imaging in 2D and 4D regimen in patients with CHF with a preserved and decreased left ventricular ejection fraction.

Methods: 50 patients with chronic heart failure with a preserved and reduced systolic LV function were included in the study. In addition to the standard transthoracic echocardiography, all patients were evaluated for myocardial deformation and LV rotational properties using the technology of non-Doppler imaging of the myocardium in 2D and 3D Speckle Tracking. The results of the study show that when comparing these two methods of CHF patients, with a preserved and reduced systolic function, the three-dimensional regimen showed lower strain rates compared to the two-dimensional regimen.

Results: A comparative analysis of the obtained data showed that in the two-dimensional regimen in patients of group II there was a significant decrease in LV myocardial deformation in comparison with group I and CG (control group). When comparing the parameters of global longitudinal deformation of the left ventricle (GLS, %), a statistically significant decrease was observed in group II patients ($-7.7 \pm 2.6\%$) ($p < 0.05$) compared with CG ($-20 \pm 6, 2\%$). It is important to note that the values of GLS in group I patients ($-16.3 \pm 4.9\%$) were below acceptable values ($p < 0.05$). The values of the global radial deformation (GRS) were reduced to a lesser extent in patients of the I group ($32.8 \pm 12.8\%$) ($p = 0.05$) compared to patients of the II group ($12.7 \pm 7.5\%$) ($p < 0.05$)

($p=0,05$) по сравнению больных II группы ($12,7\pm 7,5\%$) ($p<0,05$) и КГ ($42,4\pm 4,2$). Циркулярная деформация (GCS) у больных I группы ($-18,0\pm 5,2$) существенно не отличалась от КГ ($-18,6\pm 2,7$) ($p>0,05$), однако этот показатель был значительно ниже у больных II группы ($-10,0\pm 3,2\%$) ($p<0,05$) по сравнению с КГ. Значения параметров скручивания и раскручивания ЛЖ также были ниже у больных II группы ($4,3\pm 2,7$) ($-33,2\pm 21,5$) ($p<0,05$), но практически одинаковы у больных I группы ($14,2\pm 6,9$) ($86,0\pm 37,1$) и КГ ($16,1\pm 6,9$) ($-79\pm 24,5$) ($p>0,05$).

При статистической обработке данных было показано, что параметры деформации ЛЖ в трехмерном режиме у больных II группы были снижены: (GLS= $-3,3\pm 4,0\%$; GRS= $8,5\pm 5,9\%$; GCS= $-4,3\pm 2,7\%$; GAS= $7,4\pm 2,0\%$) по сравнению с КГ (GLS= $-12,6\pm 3,1\%$; GRS= $25,5\pm 5,2\%$; GCS= $-17,9\pm 2,7\%$; GAS= $-21,1\pm 5,0\%$) ($p<0,05$). У больных I группы при оценке глобальной продольной и радиальной деформаций (GLS= $-7,4\pm 3,1\%$; GRS= $22,6\pm 7,1\%$) отмечалось достоверное снижение данных показателей как в двумерном, так и в трехмерном режимах неоплловского изображения миокарда. При оценке циркулярной деформации было выявлено снижение этого показателя в трехмерном режиме (GCS= $-10,3\pm 2,9\%$) ($p<0,05$), однако в двумерном режиме значения циркулярной деформации находились в пределах допустимых значений.

Заключение: результаты исследования показали, что у больных ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ параметры деформации по данным двумерного и трехмерного режима неоплловского изображения миокарда были ниже по сравнению с больными с сохранной систолической функцией ЛЖ, что свидетельствует о более глубоком поражении миокарда ЛЖ. При сравнении данных двух технологий трехмерный режим продемонстрировал более низкие показатели деформации миокарда по сравнению с двумерным режимом, что, возможно, связано с более полной оценкой деформационных свойств миокарда ЛЖ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, деформация левого желудочка, ротационные свойства левого желудочка, неоплловское изображение миокарда

and CG (42.4 ± 4.2). Global circumferential deformation (GCS) in group I patients (-18.0 ± 5.2) did not differ significantly from CG (-18.6 ± 2.7) ($p > 0.05$), but this index was significantly lower in patients group II ($-10.0 \pm 3.2\%$) ($p < 0.05$) as compared with CG. The values of LV twisting and untwisting parameters were also lower in patients of group II (4.3 ± 2.7) (-33.2 ± 21.5) ($p < 0.05$), but practically the same in group I (14.2 ± 6.9) (86.0 ± 37.1) and CG (16.1 ± 6.9) (-79 ± 24.5) ($p > 0.05$).

In the statistical processing of data, it was shown that the parameters of LV deformation in the three-dimensional regime in patients of group II were reduced: (GLS = $-3.3 \pm 4.0\%$, GRS = $8.5 \pm 5.9\%$, GCS = $-4.3 \pm 2.7\%$, GAS = $7.4 \pm 2.0\%$) compared to CG (GLS = $-12.6 \pm 3.1\%$, GRS = $25.5 \pm 5.2\%$, GCS = $-17.9 \pm 2.7\%$, GAS = $-21.1 \pm 5.0\%$) ($p < 0.05$). In group I patients in the estimation of global longitudinal and radial deformations (GLS = $-7.4 \pm 3.1\%$, GRS = $22.6 \pm 7.1\%$) there was a significant decrease in these indices both in the two-dimensional and in the three-dimensional regimens of the non-Doppler image of the myocardium. When evaluating the global circumferential deformation, a decrease in this index was observed in 3D Strain (GCS = $-10.3 \pm 2.9\%$) ($p < 0.05$), however the 2D Strain values were within acceptable values.

Conclusion: the results of the study showed that in patients with CHF with reduced LV systolic function, the deformation parameters from the data of the two-dimensional and three-dimensional regimens of the non-Doppler imaging were lower in comparison with patients with preserved LV systolic function, which indicates a deeper LV lesion. When comparing these two technologies, the 3D Speckle tracking showed lower indices of myocardial deformation compared with the two-dimensional regimen, which, perhaps, is associated with a more complete assessment of the deformation properties of the LV myocardium.

Keywords: chronic heart failure, left ventricular strain, rotational properties of the left ventricle, non-Doppler myocardial imaging

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

| | |
|--|---|
| Саидова Марина Абдулатиповна | д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 8(495) 4146357. |
| Терещенко Сергей Николаевич | д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 84954146117. |
| Ответственный за связь с редакцией: Сохибназарова Васила Худжаназаровна | аспирант отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 8-925-335-34-39. E-mail: sohibnazarova.vasila@gmail.com |

Введение

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

Несмотря на определенные успехи в лечении больных ХСН, достигнутые в течение последних десятилетий, прогноз этого заболевания остается неблагоприятным. Смертность больных ХСН по данным разных авторов варьирует в широких пределах от 5% в год до 70% в течение 3-х лет, что можно объяснить различным контингентом исследуемых больных [1].

Термины, которые в последнее время используются для описания сердечной недостаточности (СН), являются эмпири-

ческими и основаны на вычислении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) – сохранной при ФВ ЛЖ $\geq 45\%$, промежуточной при ФВ ЛЖ 40–45% и со сниженной при ФВ ЛЖ $\leq 40\%$. Разделение больных ХСН на основе ФВЛЖ имеет важное значение в связи с рядом причин: этиологией, сопутствующими заболеваниями и ответом на проводимую терапию.

Выявление и постановка диагноза ХСН с сохранной систолической функцией является более сложным, чем со сниженной, поскольку у данных больных нет дилатации ЛЖ, но вместо этого часто наблюдается утолщение стенки ЛЖ и/или расширение левого предсердия (ЛП), как признаков повышенного давления наполнения. Большинство из больных имеют дополнительные “доказательства” нарушения наполнения ЛЖ или всасывающей способности, также классифицируемых как диастолическая дисфункция, которая обычно считается вероятной причиной СН у этих больных (отсюда термин “диастолическая СН”).

Принято считать, что диастолическая дисфункция ЛЖ является патофизиологическим нарушением, лежащим в основе синдрома ХСН с сохранной ФВ ЛЖ и возможно с промежуточной ФВ, поэтому оценка диастолической дисфункции имеет фундаментальное значение для постановки диагноза СН [10].

Выявление исходной причины ХСН является ключевым моментом в его диагностике. Обычно это заболевание сердца, обусловленные систолической и/или диастолической левожелудочковой недостаточностью. Нарушения функции клапанного аппарата, сердечного ритма и проводимости, заболевания перикарда и эндокарда также могут вызывать развитие ХСН. Следовательно, визуализирующие методы играют центральную роль в диагностике ХСН и дальнейшего подбора соответствующего лечения. Среди множества доступных визуализирующих методов эхокардиография (ЭхоКГ) является методом выбора для больных с предполагаемой ХСН, в виду своей высокой информативности, доступности (в том числе, портативности), безопасности и стоимости.

Важно отметить, что нет единого, достаточно точного и воспроизводимого параметра эхокардиографии, который мог бы использоваться для постановки диагноза ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ. Следовательно, рекомендовано использование тщательного ЭхоКГ обследования, включающего как стандартную методику ЭхоКГ, так и применение новых технологий визуализации миокарда. В связи с этим в последнее время особое внимание уделяется изучению таких технологий как недоплеровское изображение миокарда (Speckle Tracking–технология «след-пятна») в двумерном и в трехмерном режимах для оценки деформационных свойств ЛЖ. Кроме того, эти параметры дают возможность оценивать другие свойства миокарда- ротацию, скручивание и раскручивание ЛЖ. Также, следует отметить, что применение трехмерного режима позволяет оценить деформационные свойства миокарда ЛЖ в масштабе реального времени в различных направлениях.

Цель исследования: изучить особенности деформации и ротационных свойств левого желудочка, у больных ХСН с сохранной и сниженной систолической функцией ЛЖ по данным эхокардиографической технологии недоплеровского изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах.

Материал и методы

В исследование включено 50 больных (20 женщин и 30 мужчин) ХСН в возрасте 55,8±18,0 лет, госпитализированных в отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Всем больным было выполнено стандартное клиническое обследование с выполнением

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика участников исследования

| Параметр | Группа | | |
|--------------------------------------|------------------|-------------------|----------|
| | I группа n=25 | II группа n=25 | КГ n=20 |
| Возраст, лет, (M±SD) | 71±9,9 | 42±13,6 | 26,5±2,8 |
| Женщины, n % | 17(68%) | 3 (12%) | 13 (65%) |
| Мужчины, n % | 8 (32%) | 22 (88%) | 7 (35%) |
| Этиология ХСН, n % | | | |
| ИБС | 6 (24%) | 4 (16%) | - |
| АГ | 19 (76%) | 5 (20%) | - |
| ДКМП | - | 16 (64%) | - |
| Функциональный класс ХСН (NYHA), n % | | | |
| I | 16 (64%) | - | - |
| II | 9 (36%) | 13 (52%) | - |
| III | - | 12 (48%) | - |
| IV | - | - | - |

объективного осмотра, сбора анамнеза, ЭКГ и коронарной ангиографией. Критериями включения больных в группу были пациенты с наличием ХСН I-IV ФК (по Нью Йоркской Ассоциации Сердца) развившейся в результате ИБС, ДКМП и АГ. У всех больных включенных в данную работу регистрировался синусовый ритм.

Больные были разделены на 2 группы: I группа- больные ХСН с сохранной ФВ ЛЖ (≥45%), и II группа- больные со сниженной ФВ ЛЖ (<45%).

Критериями исключения из исследования являлись болезни накопления миокарда, врожденные и приобретенные пороки сердца, острый инфаркт миокарда и нарушение внутрижелудочковой проводимости (ПБЛНПГ).

Контрольную группу (КГ) составили 20 здоровых добровольцев (12 женщин и 8 мужчин) в возрасте 26,5±2,8 лет.

Клинико-демографическая характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием датчика M5 S-D для регистрации изображений в 2D режиме и матричного датчика 4V-D для регистрации изображений в 4D режиме. Для определения фаз сердечного цикла во время исследования выполнялась синхронная запись ЭКГ. Исследование проводилось с использованием стандартных эхокардиографических доступов и режимов. С целью изучения деформационных и ротационных свойств ЛЖ, скручивания и раскручивания ЛЖ выполнялась ЭхоКГ в двумерном режиме по стандартной методике, которая в последующем обрабатывалась с использованием технологии недоплероского изображения, с помощью soft-программы (Echopac PC, GE Healthcare).

Оценка глобальной продольной деформации ЛЖ (Global Longitudinal Strain - GLS, %) проводилась при обработке двумерных изображений ЛЖ из апикальных позиций на уровне 4-х, 2-х и 3-х камер, с автоматическим вычислением Global Longitudinal Peak StrainAVG. Для оценки глобальной циркулярной и радиальной деформации ЛЖ (Global Circumferential Strain-GCS и Global Radial Strain - GRS) и скорости деформации (Strain Rate) каждого сегмента использовался парастернальный доступ по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки ЛЖ. По полученным кривым на уровне митрального клапана и верхушечных сегментов, рассчитывалось вращение ЛЖ в конце систолы на базальном (RotMV) и апикальном уровнях (Rotapex), выраженное в градусах. Результирующее скручивание ЛЖ (Twist) оценивалось количественно как выраженная в градусах разность значений ротации верхушки и ротации на базальном уровне. Раскручивание (Untwist/Torsion Rate) оценивали, как разность скоростей ротации ЛЖ на уровне верхушечных сегментов в период ранней диастолы и скорости ротации на уровне базальных сегментов в фазу ранней диастолы (Untwist = Rot Rateapex E-Rot RateMV), либо автоматически [3].

Из апикальных позиций на уровне 4-х и 2-х и 3-х камер определялись конечный диастолический и конечный систолический объемы (КДО, КСО) по методу Simpson с оценкой ФВ ЛЖ, а также размеры, объем и индекс объема ЛП [5]. По методике Devereux R. B. и соавт. [2,6] с использованием модифицированной формулы ASE рассчитывалась масса миокарда ЛЖ и индекс ММЛЖ.

Расчет систолического давления в легочной артерии (СДЛА) проводился по формуле: СДЛА = мГдсТК + РПП, где мГдсТК – максимальный систолический градиент на трикуспидальном клапане, РПП – давление в правом предсердии [8], которое определяли по диаметру НПВ и ее коллабирова- ние на вдохе.

Для оценки диастолической функции ЛЖ проводили доплеровское исследование трансмитрального потока из апикальной 4- камерной позиции. Измеряли следующие показатели: максимальные скорости кровотока раннего (пик E) и позднего (пик A) диастолического наполнения ЛЖ и их соотношение (E/A). Нарушением диастолической функции ЛЖ считали соотношение E/A <0,8 и >1,5. По данным тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД) определялись ско-

рости движения фиброзного кольца митрального клапана от латеральной и септальной стенок ЛЖ (E_m и E_{ms}). Также определяли соотношение E/E_m (см/с), которое является одним из показателей, отражающих повышение давления наполнения ЛЖ, и представляет собой отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик E) к ранней максимальной диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (E_m). При значениях $E/E_m > 13$ давление наполнения ЛЖ считали повышенным; при $E/E_m < 8$ - нормальным [5]. (E_m - усредненная максимальная тканевая скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца МК).

Расчет давления в ЛП проводили по формуле Nagueh [7], $P = 1,94 + 1,24(E_{mk}/E_m)$; где E_{mk} - пиковая скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения; E_m - максимальная систолическая скорость в области латеральной части ФК МК в раннюю диастолу.

Равным образом, по двумерным изображениям из апикальной и парастернальной позиций также были получены кривые глобальной деформации ЛЖ эндокардиального и эпикардиального слоев ЛЖ в продольном направлении и по окружности ЛЖ. Оценка GLS_{avg} эндокардиального и эпикардиального слоев, которые рассчитывались автоматически [4].

Для продольной, радиальной, циркулярной деформации и площади деформации в 3D режиме (4D Strain) выполнялась запись изображения с частотой кадров (FR 25-50) с использованием опции Multi-Slice из апикальной 4-камерной позиции, в течение четырех или шести сердечных циклов. Регистрация последнего сердечного сокращения на выдохе в течение этих циклов служила кинопетлей для последующего анализа. Затем изображение ЛЖ в режиме 4D Strain в 12 срезах подвергалось постобработке с использованием опции автоматического количественного анализа ЛЖ в режиме 4D (4D AutoLVQ). В процессе оценки производилось выравнивание срезов, оконтуривание границ эндокарда в диастолу и в конце систолы полуавтоматически или вручную. По окончании процедуры получали динамическую модель поверхности ЛЖ в течении сердечного цикла, а также кривую изменения объема с маркерами конца диастолы и конца систолы, таблицу результатов измерения КДО, КСО, ФВ ЛЖ, ударного и минутного объемов сердца, индекса сферичности ЛЖ. В последующем автоматически производилось оконтуривание стенок ЛЖ по алгоритму определения массы миокарда ЛЖ в конце систолы и диастолы, в результате чего определяли зону интереса (ROI), который при необходимости мог быть подвергнут корректировке, и получали данные о массе миокарда ЛЖ [9].

Затем вновь производилось автоматическое определение исследуемой области для вычисления деформации в режи-

ме 4D Strain. В процессе обработки посредством добавления или удаления точек контуры эпикарда и эндокарда редактировалась для получения оптимального зона интереса. Потом автоматически получали семнадцатую сегментную круговую диаграмму в виде «бычий глаз», в которой автоматически были рассчитаны значения деформации каждого сегмента и величина глобальной деформации ЛЖ. Следовательно, были получены деформация каждого сегмента и глобальная деформация ЛЖ в продольном, радиальном и циркулярном направлениях, а также площадь деформации [3].

Статистическая обработка данных

Статическая обработка материала проводилась с помощью пакета программ Statistica, версия 6. Для анализа и представления результатов применялись методы непараметрической статистики. Оценка различий между группами проводилась с использованием критерия Манна-Уитни (U-критерий). Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Средние величины представлены как $M \pm SD$ (стандартное отклонение), так и в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Парную взаимосвязь между двумя признаками определяли методом ранговых корреляций по Спирмену.

Результаты исследования

Для оценки параметров диастолической функции ЛЖ помимо показателя трансмитрального потока и данных ТМД учитывалось увеличение ЛП и СДЛА. Сравнительный анализ показал, что у больных обеих групп отмечалось увеличение объема ЛП, индекса объема ЛП, СДЛА, по сравнению с КГ ($p < 0,05$). Кроме того, у больных I группы отмечалось достоверное увеличение ММЛЖ и иММЛЖ по сравнению со II группой ($p < 0,05$). Также следует отметить, что у больных ХСН обеих групп отмечалось повышение параметра, отражающего давление наполнения ЛЖ (E/E_m) по сравнению с КГ ($p < 0,05$).

Из таблицы 2 следует, что у больных ХСН в обеих группах значения параметров E/A и E/E' были выше нормы, а показатели $E_m(s)$ и $E_m(l)$ были ниже нормальных значений, что свидетельствует о нарушении диастолической функции ЛЖ. Следовательно, у больных ХСН отмечалось нарушение диастолической функции 2 и 3 степени.

Как следует из таблицы № 3 у больных II группы медианы значений объема и размера ЛЖ превышали норму, что указывает на наличие у них органической патологии сердца. Кроме того, у больных II группы отмечалось достоверное снижение величины ФВ ЛЖ относительно I группы и КГ ($p < 0,05$). Величина ФВ ЛЖ у больных I группы и здоровых добровольцев варьировала от 60% до 65%; медиана составила 62%.

При сравнении параметра глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS , %) отмечалось достоверное снижение GLS

Таблица 2. Параметры диастолической функции ЛЖ у больных ХСН по сравнению с КГ

| Параметр | Группа | | | | | |
|-----------------------|------------------|-------------------|------------|--------|--------|---------|
| | I группа n=25 | II группа n=25 | КГ n=20 | P I-II | PI-III | PII-III |
| Объем ЛП | 77,8±11,6 | 87,5±12,3 | 50,0±5,6 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| индекс ОЛП | 39,7±6,2 | 44,3±14,3 | 29,3±2,0 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| E/A | 1,7±1,0 | 1,6±1,0 | 1,4±1,0 | =0,05 | <0,05 | <0,05 |
| $E_m(s)$ | 5,5±1,0 | 5,1±1,6 | 10,8±1,9 | =0,05 | <0,05 | <0,05 |
| $E_m(l)$ | 6,2±1,6 | 5,0±1,6 | 10,8±1,8 | =0,05 | <0,05 | <0,05 |
| СДЛА | 39,9±13,2 | 44,3±12,9 | 16,4±2,1 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| E/E_m | 16,1 ±4,4 | 16,6±8,9 | 6,5±1,1 | >0,05 | <0,05 | <0,05 |
| ММЛЖ, г | 236±36,2 | 232,0±37,8 | 163,9±12,1 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| иММЛЖг/м ² | 120,2±12,1 | 119,7±15,4 | 81,7±16,0 | =0,05 | <0,05 | <0,05 |

E/A - отношения скоростей раннего и позднего наполнения желудочков; E/E_m - отношение (E - максимальная скорость раннего диастолического наполнения; E_m - усредненная максимальная тканевая скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца МК).

у больных II группы ($p < 0,05$) по сравнению с КГ, однако и у больных I группы полученные значения находятся ниже референсного ($p < 0,05$).

Показатели глобальной радиальной деформации были относительно ниже у больных I группы ($32,8 \pm 12,8$) ($p = 0,05$) и II группы ($12,7 \pm 7,5$) ($p < 0,05$) по сравнению с КГ ($-20 \pm 6,2$).

Что касается значений глобальной циркулярной деформации, то у больных I группы ($-18,0 \pm 5,2$) не отмечалось существенных отличий от КГ ($-18,6 \pm 2,7$) ($p > 0,05$), однако у больных II группы показатели были намного ниже ($-10,0 \pm 3,2$) ($p < 0,05$) по сравнению с КГ.

Исходя из таблицы № 4, параметры ротации, скручивания и раскручивания ЛЖ больных ХСН были достоверно ниже, чем у КГ.

Анализ параметров глобальной деформации эндокардиальных и эпикардиальных слоев ЛЖ показало снижение как глобальной эндокардиальной деформации у больных I ($-18,4 \pm 5,8$) и II ($-6,7 \pm 3,9$) и по сравнению с КГ ($-22,3 \pm 2,8$) ($p < 0,05$), так и эпикардиальной деформации у больных I группы ($-14,3 \pm 4,4$) и II группы ($-6,8 \pm 4,0$) по сравнению с КГ ($-17 \pm 2,3$) ($p < 0,05$).

В ходе исследования у больных с сохранной и сниженной систолической функцией ЛЖ был проведен анализ деформационных свойств ЛЖ в трехмерном режиме (4D Strain). Оценивался новый параметр деформации - площадь деформации

ЛЖ у данной категории больных. Были измерены глобальная продольная деформация (GLS), глобальная циркулярная деформация (GCS), глобальная радиальная деформация (GRS), глобальная площадь деформации (GAS) и глобальный пик деформации GPSL.

Статистические данные показывают (таблица № 5), что при оценке деформационных параметров ЛЖ в трехмерном режиме у больных II группы, отмечается достоверное снижение относительно всех показателей по сравнению с КГ ($p < 0,05$). Наряду со снижением глобальной продольной и радиальной деформаций ЛЖ отмечалось также и снижение циркулярной деформации ($p < 0,05$). Кроме того, у больных ХСН как I группы, так и II группы отмечалось снижение параметра «площадь деформации» и суммарного пика деформации ($p < 0,05$).

Достоверное увеличение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ у больных II группы, в сравнении с больными I группы и КГ. Увеличение показателя ММЛЖ и иММЛЖ у больных I группы указывает на concentric hypertrophy ЛЖ.

В нашей работе проведен анализ деформационных свойств ЛЖ по данным двух методов (2D Strain и 4D Strain). Было выявлено, что показатели деформации ЛЖ в трехмерном режиме были значительно ниже по сравнению с двумерным режимом (рис 1 и 2).

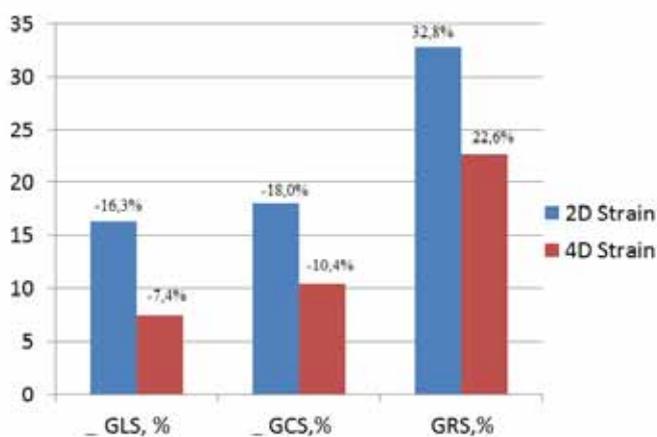


Рисунок 1. Сравнение параметров деформации ЛЖ по данным технологии недоплерографического изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах (2D Strain и 4D Strain) у больных I группы.

Примечание: GLS- глобальная продольная деформация; GCS- глобальная циркулярная деформация; GRS-глобальная радиальная деформация

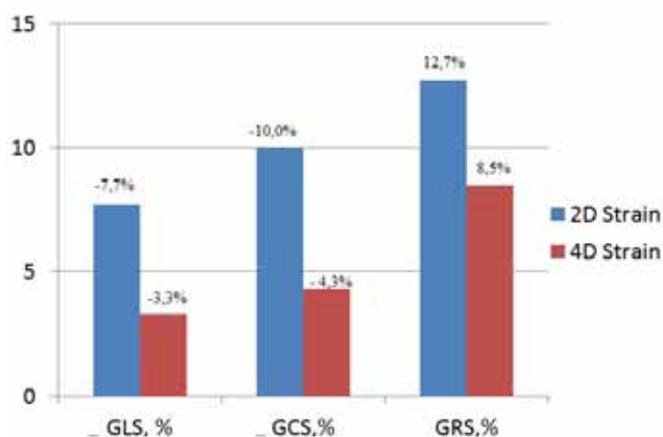


Рисунок 2. Сравнение параметров деформации ЛЖ по данным технологии недоплерографического изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах (2D Strain и 4D Strain) у больных II группы.

Примечание: GLS- глобальная продольная деформация; GCS- глобальная циркулярная деформация; GRS-глобальная радиальная деформация.

Таблица 3. Показатели систолической функции левого желудочка у больных с ХСН и в контрольной группе по данным 2D ЭхоКГ

| Параметр | Группа | | | | | |
|------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| | I группа n=25 | II группа n=25 | КГ n=20 | P _{I-II} | P _{I-III} | P _{II-III} |
| КДО ЛЖ, мл | 67,9 [52,0; 102,0] | 171,5 [159, 286,0] | 96,4 [88,0; 105,0] | >0,05 | <0,05 | >0,05 |
| КСО ЛЖ, мл | 23,0 [21,0; 32,0] | 115,0 [98,0; 235,0] | 28,2 [26,0; 34,0] | >0,05 | <0,05 | >0,05 |
| КСР ЛЖ, см | 3,2 [2,9; 3,5] | 5,7 [5,1; 6,2] | 3,0 [2,4; 3,1] | >0,05 | <0,05 | >0,05 |
| КДР ЛЖ, см | 5,1 [4,7; 5,5] | 6,7 [6,0; 7,3] | 4,8 [4,2; 5,1] | >0,05 | <0,05 | >0,05 |
| ФВ ЛЖ, % | 59,2 [60,0; 65,8] | 29,6 [25,0; 35,0] | 62,3 [60,0; 63,8] | >0,05 | <0,05 | >0,05 |

Таблица № 4. Показатели деформационных и ротационных свойств ЛЖ у больных ХСН и сравнение с контрольной группой (по данным технологии 2D Strain)

| Параметр | Группа | | | | | |
|--|---------------|----------------|-----------|--------|--------|---------|
| | I группа n=25 | II группа n=25 | КГ n=20 | P I-II | PI-III | PII-III |
| Глобальная продольная деформация, (GLS)% | -16,3±4,9 | -7,7±2,6 | -20±6,2 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| Глобальная циркулярная деформация, (GCS)% | -18,0±5,2 | -10,0±3,2 | -18,6±2,7 | <0,05 | >0,05 | <0,05 |
| Глобальная радиальная деформация, (GRS) % | 32,8±12,8 | 12,7±7,5 | 42,4±4,2 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| Ротация на уровне МК, (Rotmv) ° | -3,4±5,0 | -1,7±4,5 | -4,6±3,7 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Ротация на уровне ПМ, (Rotpm) ° | -1,3±4,1 | -1,4±3,6 | 4,2±1,8 | >0,05 | <0,05 | <0,05 |
| Ротация на уровне верхушки ЛЖ, (Rotarex) ° | 5,1±4,3% | 0,7±4,2 | 8,6±3,5 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| Скручивание, (Torsion) ° | 14,2±6,9 | 4,3±2,7 | 16,1±6,9 | <0,05 | >0,05 | <0,05 |
| Раскручивание, (TorsionRate)°/с | -86,0±37,1 | -33,2±21,5 | -79±24,5 | <0,05 | >0,05 | <0,05 |

Таблица 5. ЭхоКГ показатели трехмерного режима у больных ХСН и в контрольной группе (по данным технологии 4D Strain)

| Параметр | Группа | | | | | |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|--------|---------|
| | I группа n=25 | II группа n=25 | КГ n=20 | P I-II | PI-III | PII-III |
| КДОЛЖ, мл | 74,6 [57,9; 106,2] | 160,3 [118,7; 197,5] | 79,4 [65,2; 90,0] | <0,05 | >0,05 | <0,05 |
| КСОЛЖ, мл | 32,5 [21,8; 38,0] | 111,8 [83,3; 138,7] | 35,1 [23,6; 36,3] | <0,05 | >0,05 | <0,05 |
| ММЛЖ (в диаст.) г | 132,9 [103,0; 143,0] | 129,9 [105,0; 156,0] | 105,9 [94,6; 20,0] | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| иММЛЖ (в диаст.) г/м ² | 80,7 [57,0; 74,0] | 61,6 [52,0; 72,0] | 70,5 [64,0; 77,0] | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| ММЛЖ (в систолу) г | 130,0 [90,0; 148,0] | 123,4 [101,0; 153,0] | 109,9 [100,0; 120,0] | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| иММЛЖ (в сист.) г/м ² | 78,4 [58,0; 72,0] | 66,4 [54,0; 77,0] | 64,8 [56,0; 72,0] | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| ФВ % | 61,9 [60,8; 64,3] | 31,5 [21,7; 35,7] | 62,5 [60,0; 64,0] | <0,05 | >0,05 | <0,05 |
| GLS% | -7,4 [-10,0; -5,0] | -3,3 [-4,0; -2,0] | -12,6 [-15,2; -10,5] | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| GCS % | -10,4 [-13,0; -8,0] | -4,3 [-6,0; -2,0] | -17,9 [-19,5; -13,0] | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| GRS % | 22,6 [17,0; 27,0] | 8,5 [5,0; 12,0] | 25,5 [20,5; 32,0] | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| GAS % | -16,7 [-20,0; -14,0] | -7,4 [-10,0; -5,0] | -21,1 [-26,5; -19,5] | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| GPSL % | -7,8 [-10,3; -5,4] | -3,7 [-4,5; -2,4] | -17,1 [-21,7; -15,6] | <0,05 | <0,05 | <0,05 |

Таблица 6. Корреляционный анализ внутриоператорской и межоператорской воспроизводимости показателей глобальной деформации ЛЖ, а также ротации, скручивания и раскручивания ЛЖ в 2D и 4D Strain

| Показатель | Воспроизводимость | | | | p |
|---------------------------------|--------------------|-------------|-----------------|-------------|-------|
| | Внутриоператорская | | Межоператорская | | |
| | 2D Strain | 4D Strain | 2D Strain | 3D Strain | |
| GLS, % | 0,92 | 0,95 | 0,90 | 0,97 | <0,05 |
| GCS, % | 0,84 | 0,98 | 0,87 | 0,98 | <0,05 |
| GRS, % | 0,96 | 0,98 | 0,93 | 0,98 | <0,05 |
| GAS, % | | 0,99 | | 0,94 | <0,05 |
| Rot, ° | 0,90 | | 0,92 | | <0,05 |
| Torsion, ° | 0,98 | | 0,97 | | <0,05 |
| Torsion rate, ° с ⁻¹ | 0,96 | | 0,98 | | <0,05 |

(Корреляционный анализ Spearman rank R)

Был проведен корреляционный анализ внутриоператорской и межоператорской воспроизводимости по данным двух методов у 12 больных. Отмечалась сильная корреляционная связь в трехмерном режиме, что свидетельствует о более полной и точной оценки параметров деформации миокарда ЛЖ.

Обсуждение

При оценке деформационных свойств, параметров скручивания и раскручивания ЛЖ по данным двумерного режима у больных II группы отмечалось значительное снижение всех значений. У больных I группы отмечалось снижение продольного, циркулярного и незначительно радиального, а также деформации эндокардиального и эпикардиального слоя ЛЖ. Полученные результаты согласуются с данными исследования Mizuguchi Y. и соавт. [11] в котором участвовали 70 больных с сердечно-сосудистыми факторами риска и сохранной ФВ ЛЖ. При помощи двумерного стрейна изучали продольную, радиальную и циркулярную деформацию миокарда ЛЖ. Авторы установили, что изменение продольной деформации миокарда является наиболее ранним и надёжным маркером доклинических нарушений сократимости и релаксации ЛЖ, поскольку из трёх направлений движения миокарда раньше всего выявляются нарушения именно в продольном направлении. При этом глобальная сократимость миокарда ЛЖ у этих больных остаётся абсолютно нормальной за счёт компенсаторного усиления сократимости циркулярных волокон во время систолы ЛЖ. Эксперты японского общества по ЭхоКГ [12] считают, что глобальная продольная деформация миокарда ЛЖ является более устойчивым показателем, который можно рассмотреть, как приемлемую альтернативу ФВ ЛЖ, поскольку продольное сокращение миокарда ЛЖ фактически отражает его насосную функцию по продольной оси, а снижение этого показателя наступает значительно раньше, чем снижение ФВ ЛЖ.

Liu Y.W. и соавт. [13] проводили исследование, в котором участвовали 49 больных ХСН, в т. ч. 23 пациента со сниженной ФВ ЛЖ (ФВЛЖ $34 \pm 10\%$) и 26 больных с сохранной ФВ ЛЖ (ФВЛЖ $63 \pm 8\%$). Контрольную группу составили 40 здоровых добровольцев (ФВ ЛЖ $66 \pm 5\%$). У больных с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ были выявлены скрытые нарушения систолической функции миокарда ЛЖ, которые проявлялись снижением глобальной продольной деформации ($-14 \pm 5\%$ против $-20 \pm 3\%$ в контрольной группе ($p < 0,001$)). У больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ снижение глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ было наибольшим ($-8 \pm 3\%$). В нашем исследовании по данным 2D Strain у больных со сниженной ФВ ЛЖ также отмечалось снижение глобальной, радиальной и циркулярной деформации по сравнению с больными ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

Denisa Muraru и соавт. [14] для сравнения данных двух методов обследовали 265 здоровых добровольцев, у которых оценивали глобальную продольную, радиальную, циркулярную деформацию в двумерном режиме и эти же параметры, а также площадь деформации в трехмерном режиме. Результаты свидетельствуют, о том, что значения в трехмерном режиме были значительно ниже референсных. Трехмерная продольная деформация была ниже, тогда, как циркулярная деформация увеличивалась с возрастом ($p < 0,003$). Кроме того, технология 3D Strain является более чувствительным методом и на параметры деформации ЛЖ влияли объемы и масса ЛЖ, а также качество изображения. Следовательно, пределы нормальных значений деформации ЛЖ в 3D Strain не должны сравниваться с 2D Strain. Равным образом, в нашей работе выявлено снижение всех параметров деформации ЛЖ у больных ХСН обеих групп в трехмерном режиме относительно двумерного, что может свидетельствовать о более точные оценки параметров ЛЖ. Нами не было отмечено влияния объема и массы миокарда ЛЖ на результаты исследования, однако у больных с относительно плохим ультразвуковым окном значения параметров были ниже в трехмерном режиме, чем в двумерном. На основании чего мы можем заключить, что трехмерный режим является более чувствительным методом.

Тем не менее, в ряде исследований [15;16] при сравнении данных 2D и 3D Strain у здоровых лиц, авторы отмечают, что

трехмерный режим – это экономичная по времени технология для оценки деформации миокарда, сравнимая с двумерным режимом, которая может быть использована в повседневной клинической практике. Результаты исследования показали, что трехмерный режим является более точной методикой для определения глобальной и сегментарной деформации миокарда ЛЖ, и в свою очередь, имеет хорошую воспроизводимость. При проведении корреляционного анализа межоператорской и внутриоператорской воспроизводимости нами было установлено, что значения в трехмерном режиме были значительно выше, нежели двумерного. Из этого можно сделать вывод о том, что трехмерный режим технологии недоплеровского изображения миокарда ЛЖ обладает хорошей воспроизводимостью и может применяться в рутинной практике для определения глобальной и регионарной деформации миокарда ЛЖ.

Заключение

Используя современные эхокардиографические технологии у больных ХСН с сохранной и сниженной функцией ЛЖ была проведена сравнительная оценка деформационных и ротационных свойств ЛЖ, а также параметров скручивания и раскручивания ЛЖ по данным двух методик. В рамках настоящего исследования показано, что у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ параметры деформации ЛЖ по данным двух методов, а также ротационные свойства по данным двумерного режима были намного ниже по сравнению с больными ХСН с сохранной ФВ ЛЖ. При сравнении данных двух методов трехмерный режим оценки деформационных свойств ЛЖ продемонстрировал более низкие показатели деформации по сравнению с двумерным режимом. Результаты исследования показывают, что трехмерный режим недоплеровского изображения миокарда является более чувствительным и точным методом для определения глобальной и регионарной деформации ЛЖ у больных ХСН.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лазарева Н. В., Ощепкова Е. В., Терещенко С. Н. Коморбидность у больных с ХСН (по данным регистра ХСН). Кардиологический вестник. №4 том 11, 2016г. Lazareva N.V., Oshchepkova E.V., Tereshchenko S.N. Comorbidity in patients with heart failure (Heart failure according the register). *Cardiologicheskij vestnik* №4 volume 11, 2016.
2. Саидова М. А. Современные подходы к оценке гипертрофии левого желудочка. Дифференциально – диагностические подходы. *Терапевтический архив, 2012-№4, с.5-11.* Saidova M. A. *Current approaches to assessment of left ventricular hypertrophy aspects of differential diagnosis.* *Terapevticheskij arkhiv, 2012, №4. p-5-11.*
3. Szulik M, Sliwinska A, Lenarczyk R, Szymala M. 3D and 2D left ventricular systolic function imaging-- from ejection fraction to deformation. *Cardiac resynchronization therapy. Acta Cardiol.* 2015 Feb; 70(1):21-30.
4. Victor Mor-Avi, Robertj M. Lang, Luigi P. Badano et al. *Current and Evolving Echocardiographic Techniques for*

- the Quantitative Evaluation of cardiac mechanics. ASE/EAE Consensus statement in methodology and Indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. European Journal of Echocardi. (2011) 12; 167-205.*
5. Roberto M. Lang, Luigi P. Badano, Victor Mor-Avi, Jonathan Afzalala et al Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr. 2015;28:1-39.*
 6. Devereux R. B, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation. 1977 Apr; 55(4):613-8.*
 7. Nagueh S. F, Middleton K. J, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J. Am. Coll. Cardiol. 1997; 30:1527-1533.*
 8. Hatle L, Angelsen B. A, Tromsdal A. Non-invasive estimation of pulmonary artery systolic pressure with Doppler ultrasound. *Br Heart J 1981; 45:157-65.*
 9. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology *European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200.*
 10. Kleijn S. A., Aly M. F., Terwee C. B., van Rossum A.C., Kamp O. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for automatic assessment of global and regional left ventricular function based on area strain. *J. Am. Soc. Echocardiogr. 2011; 24:314–321. doi: 10.1016/j. echo .2011. 01. 014.*
 11. Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H. et al. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging // *J Am Soc. Echocardiogr, 2008; 21: 1138–1144*
 12. Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P. et al. Current evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography: EAE position papers // *Eur J. Echocardiogr, 2011; 24: 277–313.*
 13. Liu Y.W., Tsai W.C., Su C.T. et al. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction // *J Card Fail, 2009; 15: 782–789.*
 14. Denisa M., Marcelo H. M., Patrizia A., Giacomo C., et.al. Left Ventricular Myocardial Strain by Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Healthy Subjects: Reference Values and Analysis of Their Physiologic and Technical Determinants August 2014. Volume 27, Issue 8, Pages 858–871.
 15. Janine B., Florian B., Silke Van Hall, Yang Chul Boering. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for the evaluation of segmental myocardial deformation. *Journal of Biomedical Graphics and Computing, 2014, Vol.4. No. 2*
 16. Yasufumi N., Masaaki T., Victor Chien-Chia Wu. Prognostic Value of LV Deformation Parameters Using 2D and 3D Speckle-Tracking Echocardiography in Asymptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis and Preserved LV Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular imaging. Vol.8 No. 3, 2015.p-235-245.*

КЛИНИЧЕСКИЙ СУБТИП СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Юдкина Н.Н.¹, Николаева Е.В.¹, Мартынюк Т.В.², Волков А.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой»

²НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

THE CLINICAL SUBTYPE OF SYSTEMIC SCLEROSIS, ASSOCIATED WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Yudkina N.N.¹, Nikolaeva E.V.¹, Martynyuk T.V.², Volkov A.V.¹

¹V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

²Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology

РЕЗЮМЕ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – комплексная, мультидисциплинарная проблема современной медицины, помимо идиопатического варианта болезни, ЛАГ может ассоциироваться, то есть быть симптомом, системных заболеваний соединительной ткани (СтЗСТ), в частности системной склеродермии (ССД). Выявление признаков ССД, ассоциированных с ЛАГ может способствовать более раннему выявлению

Материал и методы: В исследование включен 51 пациент с ЛАГ-ССД, наблюдавшиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ НМИЦК МЗ РФ. В качестве контрольной группы изучались 65 пациента с ССД без ЛАГ. Для идентификации ассоциированных с ССД признаков, отношение шансов (ОШ) наступления события рассчитывалось методом одновариантной логистической регрессии. В анализ включены 102 показателя, характеризующие анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные и иммунологические признаки ССД.

Результаты: Нами обнаружено, что только 14% пациентов до момента развития ЛАГ наблюдались ревматологом. Более чем у 60% пациентов диагноз системного заболевания заподозрен кардиологом после установления диагноза ЛАГ. Нами выявлены 32 проявления ССД, связанные с наличием ЛАГ. Наиболее значимыми из них являлись: антицентромерные антитела (ОШ 15,2; 95% ДИ 5,4-42,9, $p < 0,00001$), телеангиэктазии (ОШ 13,7; 95% ДИ 3,8-41,3, $p < 0,00001$), увеличение соотношения форсированной жизненной емкости к диффузионной способности легких (ФЖЭЛ/ДСЛ) (ОШ 7,8; 95% ДИ 2,9-20,1, $p < 0,00001$), уровень мочевой кислоты > 340 ммоль/л (ОШ 7,7; 95% ДИ 3,3-18,2, $p < 0,00001$), длительность синдрома Рейно до поражения кожи > 14 месяцев (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,7-8,5, $p < 0,00005$). К признакам снижающим возможный риск развития ЛАГ относились: диффузное поражение кожи (ОШ 0,2; 95% ДИ 0,1-0,4, $p < 0,00001$), сгибательные контрактуры (ОШ 0,2; 95% ДИ 0,1-0,5, $p < 0,00001$), наличие индуративных изменений (склеродактилия) (ОШ 0,2; 95% ДИ 0,1-0,4, $p < 0,00001$), поражение кожи в дебюте заболевания (ОШ 0,1; 95% ДИ 0,05-0,4, $p < 0,00001$), антитела к топоизомеразе-1 (Scl-70) (ОШ 0,046; 95% ДИ 0,01-0,2, $p < 0,00001$). Чувствительность классификационных критериев ССД 2013 года, одним из которых является ЛАГ, была достоверно выше. Наиболее часто выявлялись синдром Рейно (100%), капилляроскопические изменения (96%), телеангиэктазии (94%) и склеродермические (антицентромерные) антитела (67%).

Заключение: ЛАГ-ССД – уникальный фенотип, сочетающий проявления ССД и ЛАГ, патогенетические механизмы которого модифицируют течение этих состояний. Выявление признаков ССД, ассоциированных с ЛАГ, а также валидация новых классификационных критериев на когорте пациентов с ЛАГ, являющихся, также, диагностической программой, послужит ранней диагностике этого тяжелого и жизнеугрожающего проявления ССД кардиологами.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, системная склеродермия, антицентромерные антитела, телеангиэктазии

SUMMARY

Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) is a complex and multidisciplinary problem of medicine, besides idiopathic form of the disease, PAH can be associated with connective tissue diseases, in particular systemic sclerosis (SSc). Identification of SSc signs, associated with PAH, could be improving early identification this devastating complication.

Material and methods: The research has included 51 patients with PAH-SSc, observed in V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and National Medical Research Center of Cardiology. As the control group were studied 65 patients with SSc without PH. Summary statistics, univariate and multivariable logistic regression were used to determine the factors (odds ratio - OR), associated with PAH.

Results: Only 14% of patients until development of PAH were observed by the rheumatologist. More than at 60% of patients the diagnosis of a system disease is suspected by the cardiologist after PAH diagnosis. We have revealed 32 SSc manifestations connected with existence of PAH. The most significant of them were: anticentromere antibodies (OR 15,2; 95% CI 5,4-42,9, $p < 0,00001$), telangiectasia (OR 13,7; 95% CI 3,8-41,3, $p < 0,00001$), increase in a ratio of the forced vital capacity to diffusive ability of lungs (FVC/DLCO) (OR 7,8; 95% CI 2,9-20,1, $p < 0,00001$), uric acid level of uric more than 340 mmol/l (OR 7,7; 95% CI 3,3-18,2, $p < 0,00001$), Raynaud phenomenon duration before skin involvement more than 14 months (OR 3,8; 95% CI 1,7-8,5, $p < 0,00005$). Treated the signs reducing possible risk of development of PAH: diffuse scleroderma (OR 0,2; 95% CI 0,1-0,4, $p < 0,00001$), tendon contractures (OR 0,2; 95% CI 0,1-0,5, $p < 0,00001$), existence of indurative changes (sclerodactylia) (OR 0,2; 95% CI 0,1-0,4, $p < 0,00001$), damage of skin in a disease debut (OR 0,1; 95% CI 0,05-0,4, $p < 0,00001$), antibodies to topoisomerase-1 (Scl-70) (OR 0,046; 95% CI 0,01-0,2, $p < 0,00001$). The sensitivity of SSc classification criteria 2013, one of which is PAH, was authentically above. Most often Raynaud's phenomenon (100%), capillaroscopic changes (96%), telangiectasia (94%) and anticentromere antibodies (67%) were detected.

Conclusion: PAH-SSc is the unique phenotype combining manifestations of SSc and PAH with pathogenetic mechanisms, changing each other. Identification of SSc signs, associated with PAH and new classification criteria validation will promote early diagnostics of this devastating disease by cardiologists.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, systemic sclerosis, anticentromere antibodies, telangiectasia

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

| | |
|--|---|
| Юдкина Наталья Николаевна | младший научный сотрудник лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, г. Москва, Каширское шоссе д. 34А. |
| Николаева Екатерина Владимировна | к.м.н., научный сотрудник лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО НИИР им. В.А. Насоновой, г. Москва, Каширское шоссе д. 34А. |
| Мартынюк Тамила Витальевна | д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Ответственный за связь с редакцией: Волков Александр Витальевич | к.м.н., заведующий лабораторией инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, г. Москва, Каширское шоссе д. 34А. Тел.: +7 (499) 614-00-23. E-mail: sandyvkl@yahoo.com |

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – комплексная, мультидисциплинарная проблема современной медицины, в основе заболевания лежит поражение сосудов микроциркуляторного русла, приводящее к снижению в них кровотока, повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и, как исход, правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти. ЛАГ – это группа различных по этиологии состояний, диагностическим признаком которых является повышение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) ≥ 25 мм рт.ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт.ст. и ЛСС > 3 единиц Вуда при отсутствии поражения левых отделов сердца, интерстициальных или обструктивных заболеваний легких и тромбозов [1,2].

ЛАГ относится к редким болезням, превалирует идиопатический вариант (ИЛГ), который традиционно относят к сердечно-сосудистым заболеваниям. ЛАГ может ассоциироваться, то есть быть симптомом, системных заболеваний соединительной ткани (СтЗСТ), в частности системной склеродермии (ССД) [3].

ССД – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся генерализованной микроангиопатией, иммунологическими нарушениями и активацией процессов фиброобразования, прогноз которого определяется поражением внутренних органов, в первую очередь сердца, легких и почек [4,5]. Распространенность ССД невелика, колеблется по данным разных авторов от 138 до 286 случаев на миллион [6-8]. По данным ряда исследований при применении катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии прекапиллярная ЛГ выявляется у 12% пациентов с ССД [9], включая больных с легочным фиброзом, и у 7,85% когда анализ был лимитирован только пациентами с ЛАГ [10].

Прогноз пациентов с ЛАГ-ССД существенно хуже, чем при других формах, как при естественном течении заболевания, так и при применении современных методов лечения [11], годовая выживаемость при ЛАГ-ССД составляет 82%, в то время как при ИЛГ соответствует 93% [12], причины различий в выживаемости до сих пор остаются дискуссионными.

Общеизвестно, что к проявлениям ССД, ассоциированным с ЛАГ, относятся пожилой возраст, лимитированное поражение кожи и повышение расчетного систолического давления в легочной артерии (СДЛА) при эхокардиографии [13]. Тем не менее, в рутинной клинической практике, несмотря на наличие риска, ЛАГ у больных ССД диагностируется поздно [14], что негативно сказывается на выживаемости.

Обсуждается, что подавляющее большинство пациентов с ЛАГ-ССД имеют лимитированную форму ССД, когда уплотнение ограничивается пальцами рук, кожные изменения у части пациентов также могут и отсутствовать [13]. В связи с этим

обращается внимание на большой процент не диагностированных случаев СтЗСТ среди больных «ИЛГ», наблюдающихся у кардиологов [15]. Не уточнена возможность использования классификационных критериев ССД для диагностики этого субтипа ССД.

Выявление признаков ССД, ассоциированных с ЛАГ может способствовать более раннему выявлению ЛАГ у пациентов с ССД, так же, как и диагностика ССД у больных с подтвержденной ЛАГ, что улучшит выживаемость этой сложной и прогностически неблагоприятной категории больных ЛАГ.

Материал и методы

В исследование включен 51 пациент с ЛАГ-ССД, наблюдавшиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ НМИЦК МЗ РФ, последовательно включенные в Российский регистр легочной гипертензии с октября 2012 по декабрь 2015 гг. В качестве контрольной группы изучались 65 пациента с ССД без ЛГ, наблюдавшихся в это же время в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Для верификации диагноза ЛАГ всем пациентам выполнялись исследование по программе, соответствующей Российским рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии 2013 года, с обязательным проведением катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии [2].

Диагноз ССД устанавливался в соответствии с классификационными критериями 2013 года [16], также использовались критерии 1980 [17] года для оценки их чувствительности у больных ЛАГ-ССД.

При сборе анамнеза особое внимание обращалось на симптомы начала заболевания. При наличии изолированного синдрома Рейно рассчитывалась его длительность до появления других признаков ССД. Уточнялось время до появления первых висцеральных проявлений ССД, до развития дигитальных ишемических нарушений, а также их выраженность в анамнезе. Определялась клиническая форма дебюта болезни, а также её патоморфоз в процессе развития заболевания.

Физикальное обследование проводилось по общепринятой схеме [5] с тщательным исследованием признаков, специфичных для ССД. Клиническая форма определялась в соответствии с современной классификацией. Объем поражения кожи характеризовался в соответствии с рекомендациями LeRoy E., 1988 [4] и включал выявление трех субтипов ССД: висцеральной (с полным отсутствием кожных изменений), лимитированной (кожные изменения ограничиваются дистальными отделами конечностей – до локтя и колена, а также лицом) и диффузной, когда превалируют индуративные изменения проксимальных отделов конечностей (проксимальная склеродермия) и туловища. Помимо клинической формы рассчитывался кожный счет [18], а также другие проявления по-

ражения кожи – нарушение пигментации, телеангиэктазии [5].

Оценивалось наличие синдрома Рейно, а также степень выраженности дигитальных ишемических нарушений, которая характеризовалась от минимальных (дигитальные рубцы), до выраженных (дигитальная гангрена), в соответствии с общепринятыми рекомендациями [19].

Поражение суставно-мышечной системы включало наличие артритов, сгибательных контрактур вследствие поражения сухожилий, а также мышечной слабости. Отмечалось наличие подкожных кальцинатов, укорочение дистальных фаланг пальцев кистей.

Поражение висцеральных органов, ассоциированное с ССД, диагностировалось при помощи лабораторных и инструментальных методов исследований: интерстициальный легочный фиброз (компьютерная томография легких, легочные тесты), поражение сердца (эхокардиография, Холтеровское ЭКГ мониторингирование), печени (УЗИ, биохимические и иммунологические тесты), пищевода (гастроскопия, компьютерная томография органов грудной клетки).

Всем больным проводилось общепринятое лабораторное обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические тесты, включая определение уровня мочевой кислоты. Иммунологические исследования включали определение антинуклеарного фактора (АНФ) на культуре клеток Her2 методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием коммерческого набора реактивов Immco (США; верхняя граница нормы <1/160), а также выявление антител антицентромерных антител (АЦА) (верхняя граница нормы 10 Ед/мл); антител к топоизомеразе-1 (ScI-70) (верхняя граница нормы 25 Ед/мл), с помощью коммерческих иммуноферментных наборов Orgentec (Orgentec Diagnostika GmbH, ФРГ).

Контрольную группу пациентов с ССД без ЛАГ и других вариантов ЛГ (обусловленной интерстициальным поражением легких или левого желудочка), были включены пациенты с достоверным диагнозом ССД, наблюдавшихся в Институте, обследованные в соответствии с используемым алгоритмом, за исключением катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии. Группа больных с ССД без ЛАГ по своим клинико-инструментальным характеристикам соответствовала подобным в крупных отечественных и зарубежных исследованиях [20-22], таким образом, данную выборку больных ССД можно считать репрезентативной.

Результаты представлены в виде абсолютных значений со стандартным отклонением при нормальном распределении показателя, и медианы с интерквартильным размахом (25 и 75 квартили) - при неправильном. Различия признаков в двух группах анализировали с использованием непараметрических методов (критерия Манна-Уитни). Для идентификации ассоциированных с ССД признаков, отношение шансов наступления события рассчитывалось методом одновариантной логистической регрессии. Для определения значимости точек разделения использовали ROC-анализ.



Рисунок 1. Распределение больных ЛАГ-ССД по источнику направления

Результаты

В процессе скрининга, подбора и включения больных в исследование нами было замечено, что большинство пациентов, у которых был в дальнейшем подтвержден диагноз ЛАГ и ССД, направлены в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой из других медицинских учреждений. Нами проанализирована обращаемость пациентов с ССД для дифференциальной диагностики ССД и верификации диагноза ЛАГ. Оказалось, что из всех больных ССД с верифицированной ЛАГ только 14% наблюдались в Институте до развития у них ЛАГ. Подавляющее большинство (62%) было направлено кардиологами или терапевтами напрямую в Институт на консультацию к специалисту по ЛАГ в связи с подозрением на наличие системного заболевания (33%) или диагноз системного заболевания соединительной ткани был установлен в НМИЦК у госпитализированных пациентов (29%).

Четверть пациентов (24%) была направлена в Институт из регионов после предварительной консультации медицинских документов в рамках оказания специализированной медицинской помощи.

С целью выявления различий пациентов ЛАГ-ССД и имеющих ССД без ЛАГ были сформированы две группы, общая характеристика которых представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика изучаемых групп больных

| Параметры | ССД (n=65) | ЛАГ-ССД (n=51) | P |
|---|------------|----------------|---------|
| Возраст на момент обследования, лет | 51,2±13,2 | 51,7±12,0 | Н.д. |
| Пол, м/ж | 4/61 | 6/45 | Н.д. |
| Время от момента установления диагноза, мес | 38 (16;75) | 109 (62;231) | 0,00001 |
| 6МТХ | | | |
| Дистанция, м | 449,1±89,0 | 324,0±153,0 | 0,0001 |
| Одышка по Боргу | 2,2±1,5 | 4,2±2,3 | 0,001 |
| Длительность с-ма Рейно, мес | 139±106 | 188±119 | 0,015 |
| Длительность изолированного синдрома Рейно, мес | 1 (0; 18) | 12 (0; 82) | 0,025 |
| Время от момента установления диагноза, мес | 38 (16;75) | 109 (62;231) | 0,00001 |
| Клиническая форма | | | |
| Лимитированная | 39 (60%) | 35 (69%) | Н.д. |
| Диффузная | 19 (29%) | 3 (6%) | 0,01 |
| Висцеральная | 2 (3%) | 10 (19%) | 0,000 |
| Перекрестная форма | 5 (8%) | 3 (6%) | Н.д. |
| ФК на момент диагноза | | | |
| I | - | 3 (6%) | - |
| II | - | 14 (27%) | |
| III | - | 26 (51%) | |
| IV | - | 8 (16%) | |
| ФК средний (суммарный) | - | 2,7±0,9 | - |

Средний возраст пациентов на момент включения в исследование соответствовал 52 годам и не различался в сравниваемых группах. Также не обнаружено гендерных и антропометрических различий. Несмотря на то, что в группе пациентов с ССД без ЛАГ более чем у половины имелись КТ-признаки интерстициального поражения легких (63%), дистанция в 6МТХ у них была существенно больше, чем у пациентов с ЛАГ, индекс Борга при этом также достоверно различался (таблица 1).

Большинство пациентов с ЛАГ имели II и III ФК, однако в исследование были включены больные как с ранними (I), так и с поздними (IV) стадиями ЛАГ (таблица 1).

Для выявления особенностей заболевания, выраженных количественными показателями, был использован ROC-анализ для определения «пограничных» значений (точек разделения). Наиболее высокие чувствительность и специфичность выявлены для 8 признаков: длительность заболевания, длительность изолированного синдрома Рейно, длительность болезни до поражения кожи, кожный счет, уровень мочевой кислоты, ФЖЕЛ, ДСЛ, отношение ФЖЕЛ/ДСЛ.

Для выявления признаков, ассоциированных с ЛАГ-ССД, нами проведен расчет ОШ методом логистической регрессии в группе пациентов с ЛАГ-ССД в сравнении с ССД без ЛАГ. В анализ включены 102 показателя, характеризующие анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные и иммунологические признаки ССД. Нами обнаружено 32 проявления ССД, связанные статистически достоверно с наличием ЛАГ-ССД, результаты представлены в таблице 2.

Помимо показателей, ассоциированных с наличием ЛАГ, в таблице 2 не представлены проявления/симптомы ССД ассоциация с которыми, в нашем исследовании не была выявлена. Это сделано в связи с дискуссионностью некоторых позиций, нашедших отражение в периодике, посвященной этой проблеме, что будет обсуждено ниже.

Обнаружено, что анамнестические данные имеют большое значение в формировании клинического фенотипа ЛАГ-ССД. Длительность заболевания и длительность изолированного синдрома Рейно до первых не-Рейно признаков ССД имеют прямую ассоциацию с ЛАГ-ССД, увеличивая вероятность на-

Таблица 2. Проявления ССД, ассоциирующиеся с наличием ЛАГ

| Признак | ОШ | ДИ | p | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|--|--------|--------------|--------|---------------------|------------------|
| Длительность заболевания, мес | 1,003 | 1,000-1,007 | 0,020 | 83 | 39 |
| Длительность заболевания более 10 лет | 2,267 | 1,024-5,016 | 0,0382 | 67 | 52 |
| Длительность заболевания более 12 лет | 2,648 | 1,235-5,679 | 0,0103 | 63 | 61 |
| Длительность изолированного с-ма Рейно | 1,007 | 1,001-1,013 | 0,006 | 92 | 27 |
| Длительность изолированного с-ма Рейно более 6 месяцев | 2,226 | 1,042-4,753 | 0,034 | 57 | 63 |
| Длительность заболевания до поражения кожи | 1,009 | 1,003-1,016 | 0,0007 | 94 | 34 |
| Длительность заболевания до поражения кожи больше 14 месяцев | 3,839 | 1,740-8,474 | 0,0005 | 62 | 71 |
| Поражение кожи в начале заболевания | 0,138 | 0,051-0,372 | 0,0000 | 92 | 33 |
| Клиническая форма в начале заболевания (висцеральная → лимитированная → диффузная) | 0,442 | 0,235-0,829 | 0,0056 | 92 | 22 |
| Телеангиэктазии | 13,714 | 3,809-41,383 | 0,0000 | 72 | 63 |
| Отек пальцев | 3,393 | 1,354-8,505 | 0,0066 | 86 | 35 |
| Склеродактилия | 0,155 | 0,065-0,366 | 0,0000 | 83 | 57 |
| Проксимальная склеродермия | 0,079 | 0,017-0,366 | 0,0000 | 34 | 96 |
| Атрофия кожи пальцев | 5,217 | 1,564-17,398 | 0,0031 | 94 | 25 |
| Кожный счет | 0,843 | 0,771-0,923 | 0,0000 | 66 | 75 |
| Кожный счет больше 5 | 0,209 | 0,088-0,491 | 0,0001 | 54 | 80 |
| Сгибательные контрактуры | 0,208 | 0,091-0,472 | 0,0000 | 78 | 57 |
| Нарушение эвакуации из желудка | 10,333 | 2,786-38,322 | 0,0000 | 95 | 33 |
| Общая слабость | 7,803 | 3,031-20,088 | 0,0000 | 55 | 86 |
| ЧСС (тахикардия) | 1,041 | 1,009-1,073 | 0,0066 | 82 | 35 |
| Клиническая форма (по коже) | | | | | |
| (без кожи → лимитированное → диффузное) | 0,166 | 0,063-0,435 | 0,0000 | 97 | 22 |
| Вариант течения | | | | | |
| (хроническое → подострое → острое) | 0,224 | 0,099-0,508 | 0,0000 | 52 | 84 |
| Мочевая кислота | 1,008 | 1,005-1,012 | 0,0000 | 85 | 61 |
| Мочевая кислота больше 340 мкмоль/л | 7,714 | 3,261-18,248 | 0,0000 | 76 | 71 |
| Антиядерные антитела суммарные | 1,132 | 1,004-1,275 | 0,0353 | 81 | 33 |
| Антицентромерные антитела | 15,213 | 5,382-42,998 | 0,0000 | 90 | 63 |
| Антитела к топоизомеразе-1 (Scl-70) | 0,046 | 0,009-0,212 | 0,0000 | 49 | 96 |
| Увеличение ФЖЕЛ | 1,025 | 1,003-1,046 | 0,0172 | 39 | 76 |
| Снижение ДСЛ | 1,043 | 1,016-1,069 | 0,0005 | 72 | 47 |
| ДЛС ниже 55% | 3,372 | 1,527-7,449 | 0,0018 | 61 | 69 |
| Увеличение ФЖЕЛ/ДСЛ | 7,760 | 2,896-20,791 | 0,0000 | 84 | 53 |
| Увеличение ФЖЕЛ/ДСЛ более 1,8 | 4,359 | 1,946-9,766 | 0,0001 | 72 | 63 |

личия этого фенотипа. Более явное их влияние доказывается при бинарном анализе, когда группы делились с учетом точек разделения, полученных при ROC-анализе. С увеличением длительности заболевания увеличивалось ОШ наличия ЛАГ-ССД фенотипа. При длительности более 10 лет этот показатель составил 2,3, более 12 лет – 2,6.

Длительность изолированного синдрома Рейно более 6 месяцев увеличивало вероятность наличия ЛАГ-ССД фенотипа с ОШ = 2,2.

В нашем исследовании кожный синдром, ассоциированный с ЛАГ-ССД, имеет лимитированный, стертый характер или даже вовсе отсутствует. Несколько параметров, характеризующих кожный синдром – длительность заболевания до поражения кожи, длительность заболевания до поражения кожи более 14 месяцев, поражение кожи в начале заболевания, клиническая форма (по коже) в начале заболевания, обнаружили разнонаправленную связь с изучаемым фенотипом.

Помимо анамнестических данных, различия обнаружены и в выраженности/стадии кожного синдрома. Для ЛАГ-ССД наиболее характерно минимальное поражение, не ассоциирующееся с индурацией, – отёк и атрофия. Индурационные и распространенные изменения – склеродактилия и проксимальная склеродермия – более часто ассоциируются с ССД без ЛАГ. Обнаружение у пациента отёка кожи пальцев увеличивает шанс выявления у него ЛАГ в 3,4 раза, а наличие атрофии кожи пальцев – в 5,2 раз. Наличие у пациента проксимальной склеродермии снижает шанс обнаружения у него ЛАГ практически на 92%.

При анализе абсолютных значений количественного показателя кожного счета с его увеличением вероятность наличия ЛАГ снижается только на 15%, однако при включении в статистику точки разделения (4,5, округлена до 5 в связи невозможностью дробных значений), шанс снижается до 80%.

В анализ нами были характеристики степени выраженности синдрома Рейно. Изучались такие признаки как наличие дигитальных ишемических нарушений на момент включения пациента, начиная от минимальной их выраженности (рубчики) до тяжелых стадий (некроз, гангрена). Также анализировались их активность и наличие в анамнезе, с учетом времени развития от начала заболевания.

Полученные результаты подтверждают различия, установленные нами ранее [3]. Не выявлено ассоциаций выраженности периферических сосудистых нарушений с ЛАГ при ССД (в таблице 2 не представлены).

Также не было обнаружено ассоциаций с другими, «классическими» признаками ССД, такими как остеолит, кальциноз, гиперпигментация кожи, «кисет» вокруг рта, артриты, мышечная слабость, гипотония пищевода, синдром мальабсорбции (в таблице 2 не представлены).

Единственный феномен, включенный в так называемый CREST-синдром, – телеангиэктазии – имеет высокую степень прогнозирования наличия ЛАГ, увеличивая вероятность в 13,7 раз. Также высокой ассоциативной связью обладает такой признак как нарушение эвакуации содержимого из желудка, увеличивающий шанс обнаружения ЛАГ в 10,3 раз.

Наличие сгибательных контрактур, ассоциирующихся с диффузным, быстро прогрессирующим вариантом ССД, снижает шанс обнаружения ЛАГ на 80%. Общая слабость, наоборот, увеличивает вероятность ЛАГ-ССД в 7,8 раз, вероятнее всего, являясь начальным признаком ее развития.

При анализе клинической формы и варианта течения установлено, что диффузная клиническая форма и острое быстро прогрессирующее течение снижают вероятность обнаружения ЛАГ на 84% и 77% соответственно (таб. 2).

Было обнаружено, что некоторые лабораторные показатели также могут быть ассоциированы с наличием ЛАГ у пациентов с ССД.

Мочевая кислота, а особенно ее уровень, превышающий нормальный (более 340 мкмоль/л), ассоциируются с наличием ЛАГ. Большое значение в формировании ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД играет спектр антиядерных антител. В нашем анализе установлено, что АЦА в большей степени ассоцииро-

ваны с ЛАГ, в то время как антитела к топоизомеразе-1 (Sci-70) снижают вероятность ее обнаружения (таб. 2)

С ЛАГ ассоциируются некоторые показатели функциональных легочных тестов, характеризующих как объем, так и диффузионную способность. В первую очередь для ЛАГ-ССД более характерно наличие нормальных показателей форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ): её увеличение может ассоциироваться с этим фенотипом. Более значимые результаты получены при анализе диффузионной способности легких (ДСЛ), а также отношения ФЖЕЛ к ДСЛ. Снижение ДСЛ менее 55%, а также увеличение ФЖЕЛ/ДСЛ повышают шанс наличия ЛАГ в 3,4 и 7,8 раз.

Помимо лёгочных тестов в анализ были включены капилляроскопические изменения, обнаруживаемые у пациентов с ССД. Анализировались типы изменений, как в целом, так и в зависимости от времени (ранний – поздний) и активности (неактивный – активный). Не было обнаружено никаких взаимосвязей капилляроскопических изменений с наличием или отсутствием ЛАГ у пациентов с ССД.

В наш анализ не включены признаки, которые прямым образом касаются всех вариантов ЛАГ – эхокардиографические изменения, уровень биомаркеров (NT-proBNP), а также показатели центральной гемодинамики, поскольку они и так являются признаками ЛАГ в независимости от ее генеза.

Наиболее значимые, в нашем представлении, признаки ССД в зависимости от прямого или обратного влияния на шанс обнаружения ЛАГ у больных ССД представлены на рисунке 2.

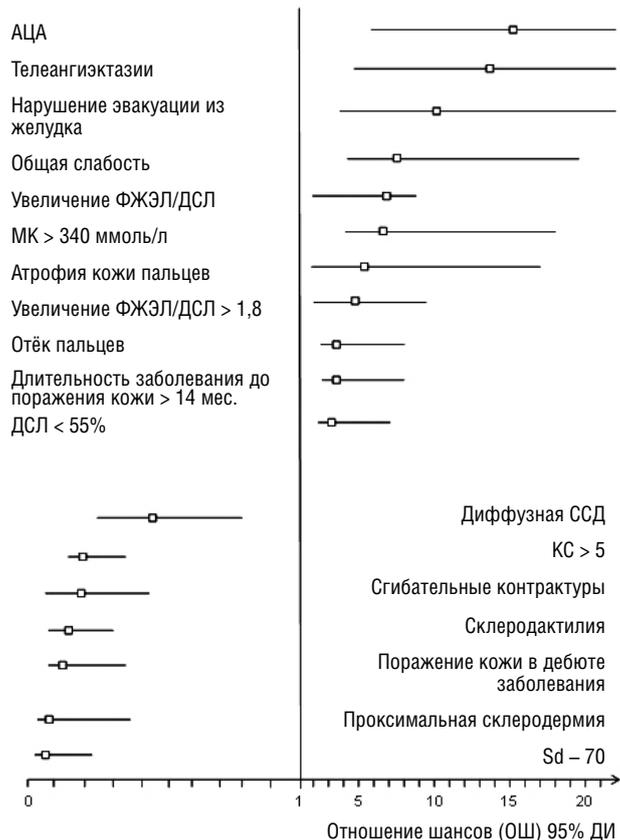


Рисунок 2. Факторы, ассоциирующиеся с ЛАГ при ССД

Представляется актуальным изучение частоты классификационных и диагностических признаков ССД в изучаемых группах. Своевременное установление диагноза основного заболевания имеет большое значение для ранней диагностики ЛАГ у больных ССД, ведь, как известно, ранее назначение терапии существенным образом улучшает прогноз. Нами установлено, что диагноз ССД ставится практически через 10 лет от начала заболевания и подчас уже при наличии ЛАГ с выраженными признаками правожелудочковой недостаточности. Как уже обсуждалось (табл. 1), диагноз ССД у больных с

развитием ЛАГ ставится значительно позже, чем при классическом варианте ССД (через 109 (62; 231) мес в сравнении с 38 (16;75) мес, различия достоверны – $p = 0,00001$).

В связи с вышеизложенным, нами проанализированы диагностические возможности «старых» (1980 г) и «новых» (2013 г) диагностических/классификационных критериев ССД.

Как видно из таблицы 3, лишь 43% пациентов с ЛАГ-ССД отвечали «старым» диагностическим критериям заболевания, а в группе без ЛАГ этот показатель составил 75,4% (различия достоверны). Это различие обусловлено менее выраженным кожным синдромом и отсутствием интерстициального поражения лёгких в группе ЛАГ-ССД.

Иная ситуация складывается при отборе пациентов по критериям 2013 года. Все пациенты обеих групп имели достоверный диагноз ССД (суммарный счет больше 9), различия касались вовлечения кожи, наличия телеангиэктазий, а также поражения лёгких, которое присутствовало у 100% пациентов с ЛАГ-ССД. Средний суммарный балл в обеих группах не различался и составил около 17.

Поскольку критерием включения в исследования стали классификационные критерии 2013 года, изучать их специфичность в представленных группах представляется не корректным. Низкая чувствительность диагностических критериев 1980 года (43%) не требует обсуждения и невозможность их использования для диагностики ССД у больных ЛАГ очевидна.

Обсуждение

Актуальность исследования подтверждается уже на этапе анализа «маршрута» пациента, выявившего, что 2/3 пациентов с ЛАГ-ССД были направлены кардиологом, пульмонологом или терапевтом, то есть не наблюдались до развития ЛАГ у ревматолога. Это диктует необходимость сравнительного анализа клинической картины, как ЛАГ (с другими этиологическими вариантами ЛАГ), так и ССД (с группой больных классическим вариантом этой болезни). Выявление особенностей клинической картины и течения ЛАГ, представленное нами в предшествующих работах [23], является лишь частью решения проблемы улучшения выживаемости пациентов с ЛАГ-ССД. Второй важной составляющей является «склеродер-

мический фенотип», ассоциированный с ЛАГ, или тот набор симптомов и синдромов, возможно, связанных между собой иммуногенетически, патогенез которых приводит к развитию ЛАГ, являющейся финалом заболевания.

Было проведено как минимум 8 исследований, целью которых явилось выявление ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД [24-31]. Наиболее ранние из них, датируемые началом текущего столетия, были основаны на когортах пациентов, когда ЛАГ верифицировалась при ЭхоКГ [27,31]. Несмотря на наличие рекомендаций по диагностике и лечению ЛАГ, относящихся к тому периоду [32], в течение длительного времени среди ученых и врачей, особенно ревматологов, доминировало заблуждение о возможности замены инвазивного метода верификации диагноза неинвазивным.

Второе заблуждение тех лет, сохраняющее по сей день свою актуальность, состоит в ложной уверенности, что наличие легочного фиброза минимальной и средней выраженности не исключает диагноз ЛАГ. Это утверждение, помимо классификационной путаницы, приводит к курьезным результатам, взаимоисключающим друг друга. Так, в работах Corral-Alvorado P. 2008 г и Morresroe K. 2016 г фактором, ассоциированным с выявлением ЛАГ у пациентов с ССД, явилось интерстициальное поражение легких [25,26].

Это послужило поводом не включать в наше исследование пациентов с поражением легочного интерстиция по данным МСКТ даже при сохранных показателях легочных тестов.

Уже в первых исследованиях, посвященных этой проблеме, одним из признаков ЛАГ-ассоциированного фенотипа явился возраст пациента. Чем старше больной ССД, тем большая вероятность обнаружения у него ЛАГ [27], однако в нашей работе возрастных различий между пациентами с ССД в двух группах обнаружено не было. Возраст старше 50 лет стал характерной особенностью ЛАГ-ССД для группы ЛАГ в целом, и является одним из дифференциально-диагностических признаков [31]. Также следует отметить, что наша когорта пациентов с ЛАГ-ССД моложе, чем в подавляющем большинстве регистров, и в большей степени соотносится с данными Шотландского регистра [33], нежели с остальными. По всей вероятности, это также имеет значение для выживаемости.

Клиническая симптоматика ССД в группе пациентов с ЛАГ была по большей части схожа с данными других исследо-

Таблица 3. Диагностические критерии ССД в изучаемых группах

| Параметры | ССД (n=65) | ЛАГ-ССД (n=51) | p |
|---|------------|----------------|--------|
| Достоверность диагноза ССД по критериям ACR 1980 года | 49 (75,4%) | 22 (43,1%) | 0,0006 |
| Проксимальная склеродерма | 21 (32,3%) | 3 (5,9%) | 0,004 |
| Склеродактилия | 54 (83%) | 22 (43,1%) | 0,0001 |
| Дигитальные ишемические нарушения | 32 (49,2%) | 21 (41,2%) | Н.д. |
| Пневмофиброз | 41 (63,0%) | 0 (0%) | 0,0000 |
| Достоверность диагноза ССД по критериям ACR/EULAR 2013 года | 65 (100%) | 51 (100%) | Н.д. |
| Утолщение кожи выше ПмФС | 29 (44,6%) | 7 (13,7%) | 0,001 |
| Отек пальцев кистей | 9 (13,8%) | 18 (35,3%) | 0,008 |
| Утолщение кожи дистальнее ПмФС | 54 (83%) | 22 (43,1%) | 0,0000 |
| Дигитальные язвочки | 21 (32,3%) | 15 (29,4%) | Н.д. |
| Дигитальные рубчики | 31 (47,7%) | 22 (43,1%) | Н.д. |
| Телеангиэктазии | 34 (52,3%) | 48 (94,1%) | 0,0008 |
| Капилляроскопические изменения | 62 (95,4%) | 49 (96%) | Н.д. |
| ЛАГ/ИЗЛ | 38 (59%) | 51 (100%) | 0,0004 |
| Синдром Рейно | 63 (96,9%) | 51 (100%) | Н.д. |
| Склеродермоспецифические антитела | 39 (60%) | 35 (68,6%) | Н.д. |
| Суммарный балл | 17,4±6,5 | 16,9±5,3 | Н.д. |

вателей [24-31]. К сожалению, в большинстве регистров ЛГ отсутствует клиническая характеристика склеродермических симптомов, поэтому наш сравнительный анализ ограничивается лишь четырьмя из них [24-26,29]. Нужно отметить, что клинический материал представлен небольшими когортами пациентов, по количеству сопоставимых с нашей. Большая из них, уже обсуждалась выше в контексте включения пациентов с ИЗЛ, поэтому результаты имеют определенную специфику [25].

Подавляющее большинство пациентов имели минимальные кожные изменения, ограничивающиеся пальцами кистей (лимитированная ССД), или не имели их вовсе. В нашем исследовании изменения кожи по типу отека или атрофии в большей степени ассоциировались с ЛАГ, чем диффузное поражение. Тем не менее, в части работ среди пациентов с ЛАГ имеется весомая доля с диффузной клинической формой [25]. Как уже обсуждалось выше, причиной подобной ошибки является включение в исследование пациентов с ИЗЛ, а как известно, это висцеральное проявление ССД более характерно для диффузной клинической формы [34].

Особым вариантом ССД, ассоциирующимся с ЛАГ, является висцеральная форма ССД. Еще в середине прошлого века основатели отечественной ревматологии Е.М. Тарев, В.А. Насонова и Н.Г. Гусева описали этот вариант ССД в книге Е.М. Тарева «Коллагенозы» [35], в которой уже тогда было высказано предположение о возможности выделения так называемых моноорганных склеродермических висцеритов, в то время по большей части интерстициального поражения лёгких. Этот клинический вариант ССД «как бы подчеркивает известный антагонизм или во всяком случае отсутствие параллелизма между выраженностью висцеральных и «периферических» проявлений болезни» [35], что можно экстраполировать и на субтип ЛАГ-ССД в целом.

В работе Savagna L, 2016 автор подчёркивает, что, несмотря на достигнутые успехи в диагностике ССД, в когорте пациентов с ЛАГ сохраняется высокая частота неверифицированных ССД, особенно с отсутствием кожных изменений (висцеральная форма) [14]. Лишь обнаружение дополнительных признаков позволяет заподозрить и установить диагноз.

Одним из таких признаков является длительность заболевания от первого не-Рейно симптома или общая длительность от начала синдрома Рейно. Этот хорошо известный факт может иметь другую интерпретацию, а именно длительность периода «изолированного» синдрома Рейно, когда другие клинические признаки заболевания отсутствуют. Это полностью укладывается в концепцию медленно прогрессирующего хронического варианта течения заболевания, связанного с минимально выраженным кожным синдромом. Ошибочной является трактовка последующего быстрого развития симптомов ЛАГ, как патоморфоз хронического течения в быстро прогрессирующее. Быстро прогрессирующим в данном случае является ЛАГ, что имеет формальное выражение в ФК, в то время как ССД сохраняется вялотекущей.

Дискордантность клинических проявлений ССД, а иногда их практически полное отсутствие, и стремительного развития ЛАГ, по нашему мнению, и лежит в основе ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД.

Другим клиническим проявлением ССД, очень часто выявляемым у больных с ЛАГ, являются телеангиэктазии. Клинический симптом, которому ранее уделялось достаточно мало внимания, в последние годы достиг небывалых высот в диагностике и оценке прогноза. Как в нашем исследовании, так и в работах других авторов [36], телеангиэктазии являются высокочувствительным фактором, ассоциирующимся с ССД при ЛАГ, а некоторыми авторами признается их прогностическая значимость [37]. В 2013 году телеангиэктазии включены в классификационные критерии ССД [16], что существенным образом способствовало увеличению выявляемости ССД у некоторых больных с ЛАГ.

Аутоантитела также вносят свой вклад в формирование фенотипов системной склеродермии [38,39]. Как известно, «ЛАГ-специфичностью» обладают антицентромерные антитела, и, как показало наше исследование, их выявляемость

приближается к 90% [40]. Такая иммунологическая специфичность ставит вопрос о возможности существования не только «фенотипа», но и ЛАГ-специфического генотипа, что подтверждается существующим интересом исследователей к этой проблеме [41]. В задачи нашего исследования подтверждение этой гипотезы не входило, тем не менее, обозначить предпосылки развития этой проблемы нам представляется необходимым.

АЦА, относящиеся к склеродермаспецифическим аутоантителам, входят в набор классификационных критериев ССД [15], что оказывает существенное подспорье в диагностике этого заболевания.

Необходимо отметить, что классификационные критерии ССД 2013 года явились существенным прорывом в диагностике ССД [16,42]. Первое и самое главное их преимущество заключается в возможности верификации диагноза ССД у пациентов с ранней ССД и в отсутствии изменений кожи, что актуально в когорте больных ЛАГ. Второй особенностью этих критериев является включение в них ЛАГ как диагностического признака ССД, что явилось формальным признанием этого симптома, как второй по частоте причине летального исхода пациентов ССД в общей когорте [43].

Наше исследование доказало необходимость применения классификационных критериев 2013 года не только с целью диагностики ССД у пациентов с ЛАГ (чувствительность 100%), их также можно рассматривать как диагностическую программу для подтверждения диагноза. Помимо скрининга на аутоантитела, поиска телеангиэктазий, целесообразно обращать внимание на наличие крайних степеней выраженности синдрома Рейно – дигитальных ишемических нарушений и капилляроскопических изменений. Набор этих исследований и является исчерпывающей диагностической программой для пациентов с ЛАГ, о чем необходимо знать всем специалистам, работающим в этой проблеме: кардиологам, пульмонологом, сердечно-сосудистым хирургам.

Интерес представляет два последних критерия диагностики, а именно дигитальные ишемические нарушения и вариант капилляроскопических изменений. В нашем исследовании не было обнаружено их связи с возможностью наличия ЛАГ у пациентов с ССД, что подтверждает предлагаемую нами концепцию моноорганных склеродермических висцеритов, подчеркивающих известный антагонизм или, во всяком случае, отсутствие параллелизма между выраженностью висцеральных и «периферических» проявлений болезни.

Необходимо остановиться на особенности нашей работы, связанной с тем, что мы не изучали и не рассматривали в качестве прогностических, клинические знаки или результаты лабораторных, или инструментальных исследований, которые прямым образом ассоциированы с ЛГ и/или правожелудочковой недостаточностью. К ним относятся, ЭхоКГ признаки, включающие как расчетные показатели (СДЛА, ДПП), так и планиметрические, связанные с нарушением геометрии камер сердца. Мы не исследовали различия концентраций в группах больных ССД таких известных маркеров, как NT-proBNP, а также ЭКГ и КТ признаков ЛГ и правожелудочковой недостаточности. Все вышеперечисленные нарушения выявляются у всех больных ЛАГ, не зависимо от нозологической принадлежности и не могут способствовать верификации ССД.

В наши задачи также не входило выявление ранних прогностических признаков, позволяющих выявить ЛАГ у пациентов ССД на ранних стадиях, чему было посвящено обсуждаемое исследование «Обнаружение» [36]. Тем не менее, часть признаков из алгоритма «Обнаружение» было верифицировано нами как составляющее фенотипа ССД, ассоциированного с ЛАГ, а именно АЦА, телеангиэктазии и соотношение ДСЛ/ФЖЕЛ. Обнаруженное соответствие, актуализирует эти признаки как потенциальные диагностические и прогностические маркеры ЛАГ среди пациентов с ССД.

Таким образом, ЛАГ-ССД - уникальный фенотип, сочетающий проявления ССД и ЛАГ, патогенетические механизмы которого модифицируют течение этих состояний.

В основе ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД лежит особенность аутоиммунитета с превалированием синтеза АЦА

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

и низкой выявляемостью Scl-70 антител. Отсутствие кожных изменений и скудность «склеродермической» симптоматики позволяют говорить о части больных ЛАГ-ССД как о «моноорганным склеродермическом висцерите». Высокая ассоциация антицентромерных антител и ЛАГ диктует целесообразность их использования кардиологами для улучшения выявляемости ССД, в том числе без классических кожных проявлений. Валидация новых классификационных критериев ССД на когорте пациентов с ЛАГ-ССД послужит их повсеместному внедрению в повседневную деятельность врачей кардиологов и ревматологов.

Приложение:

Классификационные критерии ССД ACR 1980 г.

Большой критерий: Проксимальная склеродермия

Малые критерии: Дигитальные рубчики
Склеродактилия
Базальный пневмофиброз

Достоверный диагноз ССД: наличие большого критерия или двух малых критериев.

Классификационные критерии ССД 2013 года

| Критерии | Характеристика | Балльная оценка |
|---|--|-----------------|
| Утолщение кожи пальцев обеих кистей проксимальнее пястно-фаланговых суставов (достаточный критерий для постановки диагноза) | | 9 |
| Утолщение кожи пальцев (учитывается наиболее высокий балл) | Отек пальцев Склеродактилия (дистальнее пястно-фаланговых, но проксимальнее проксимальных межфаланговых суставов) | 2 4 |
| Дигитальные ишемические нарушения (учитывается наиболее высокий балл) | Язвочки Рубчики | 2 3 |
| Телеангиэктазии | | 2 |
| Капилляроскопические изменения (склеродермический тип) | | 2 |
| Легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких (максимальный балл равен 2) | ЛАГ ИЗЛ | 2 |
| Синдром Рейно | | 3 |
| Склеродермоспецифические антитела (максимальный балл равен 3) | Антицентромерные антитела Антитела к топоизомеразе-I Антитела к РНК-полимеразе-III | 3 |

Достоверный диагноз ССД: суммарно 9 и более баллов.

- Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* (2016) 37 (1): 67-119.
- Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86. № 9. С. 4-23. / Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, Volkov AV, Martyniuk TV, Nakonechnikov SN. *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. *Ter. Arkh.* 2014;86(9): 4-23.
- Волков А.В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. *Научно-практическая ревматология*. 2015. Т. 53. № 1. С. 69-77. / Volkov A.V. *Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disease*. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):69-77.
- LeRoy E.C., Black C., Fleischmajer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988 Feb;15(2):202-5.
- Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993. / N.G. Guseva. *Systemic scleroderma and pseudosclerodermic syndrome*. Moscow, Medicine, 1993.
- Mayes M.D. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003 May;29(2):239-54.
- Maricq H.R., Weinrich M.C., Keil J.E. et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum*. 1989 Aug;32(8):998-1006.
- Michet CJ Jr, McKenna CH, Elveback LR, Kaslow RA, Kurland LT. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc*. 1985 Feb;60(2):105-13.
- Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088-93.
- Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Francès C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Tiev KP, Clerson P, de Groot P, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec;52(12):3792-800.
- Волков А.В., Мартынюк Т.В., Юдкина Н.Н., Данилов Н.М., Глухова С.И., Гусева Н.Г., Чазова И.Е., Насонова В.А. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив*. 2012. Т. 84. № 5. С. 24-28. / Volkov A.V., Martyniuk T.V., Yudkina N.N., Danilov N.M., Glukhova S.I., Guseva N.G., Nasonova V.A. *Survival of patients with pulmonary arterial hypertension, associated with systemic sclerosis*. *Ter. Arkh.* 2012;84(5): 24-28.
- Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, Miller DP, Nicolls MR, Zamanian RT. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010 Dec;138(6):1383-1394.

13. Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol*. 2006 Feb;33(2):269-74.
14. Humbert M, Yaici A, Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, Gressin V, Guillemin L, Clerson P, Simonneau G, Hachulla E. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with Systemic sclerosis. *Clinical Characteristics at Diagnosis and Long-Term Survival*. *Arthritis & Rheumatism*. November 2011, 63(11): 3522–3530.
15. Cavagna L, Codullo V, Ghio S, Scirè CA, Guzzafame E, Scelsi L, Rossi S, Montecucco C, Caporali R. Undiagnosed connective tissue diseases. High prevalence in pulmonary arterial hypertension patients. *Medicine* 2016, 95:39(e4827).
16. Frank van den Hoogen, Dinesh Khanna, Jaap Fransen, Sindhu R. et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov; 65(11): 2737–2747.
17. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980 May;23(5):581–90.
18. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1995;22(7):1281–1285.
19. Nihtyanova S., Brough G., Black C., Denton CP. Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheumatic Diseases* 2008;67:120-3.
20. Ананьева Л.П., Старовойтова М.Н., Шабанова С.Ш. Основные итоги кооперации между ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и научными центрами стран Европы в рамках EUSTAR (EULAR Scleroderma Trail and Research group) по проблеме «Системная склеродермия». *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):682–688. / Ananyeva L.P., Starovoitova M.N., Shabanova S.S. The main results of cooperation between the V.A. Nasonova research Institute of Rheumatology and research centers of Europe within the EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research Group) in systemic sclerosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):682-688.
21. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T et al. Registry of the German Network for Systemic Scleroderma. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Aug;47(8):1185-92.
22. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C et al. Spanish Scleroderma Study Group (SSSG); Autoimmune Diseases Study Group (GEAS); Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Survival, Prognostic Factors, and Causes of Death. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(43):e1728.
23. Юдкина Н.Н., Валеева Э.Г., Таран И.Н., Николаева Е.В., Парамонов В.М., Курмуков И.А., Валиева З.С., Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Волков А.В., Насонов Е.Л., Чазова И.Е. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра. *Системные гипертензии*. 2016. Том 13. №2. С. 65–72. / Yudkina N.N., Valeeva E.G., Taran I.N., Nikolaeva E.V., Paramonov V.M., Kurmukov I.A., Valieva Z.S., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Volkov A.V., Nasonov E.L., Chazova I.E. Demographic and clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: Russian National Registry analysis. *Systemic Hypertension*. 2016 Vol. 13. № 2. P. 65–72.
24. Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, Tiev K, Cappelli S, Diot E, Vacca A, Cracowski JL, Sibilia J, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis in european Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *The Journal of Rheumatology*. 2010 Nov; 37(11):2290-8.
25. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, Rabusa C, Proudman SM, Nikpour M and the Australian Scleroderma Interest Group (ASIG). Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2016. 16:134.
26. Coral-Alvarado P, Rojas-Villarraga A, Latorre MC, Mantilla RD, Restrepo JF, Pardo AL, Chalem P, Rondón F, Jáuregui E, Rueda JC, Cañas C, Hincapié ME, Pineda-Tamayo R, Alvarez F, Iglesias-Gamarra A, Díaz FJ, Anaya JM. Risk factors associated with pulmonary arterial hypertension in Colombian patients with systemic sclerosis: review of the literature. *The Journal of Rheumatology* February 2008, 35 (2) 244-250.
27. Schachna L, Wigley FM, Chang B, White B, Wise RA, Gelber AC. Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Chest*. 2003 Dec;124(6):2098-2104.
28. Iudici M, Codullo V, Giuggioli D, Riccieri V., Cuomo G, Breda S, Manfredi A, Iannace N, D'Alto M, Ghio S, Rossi R, Vizza CD, Caporali R, Valesini G, Ferri C, Valentini G. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: prevalence, incidence and predictive factors in a large multicentric Italian cohort. *Experimental rheumatology*. 2013, 31(2 Suppl 76):31-6.
29. Hesselstrand R, Wildt M, Ekmeahag B, Wuttge DM, Scheja A. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis from a Swedish single centre: prognosis still poor and prediction difficult. *Scand J Rheumatol*. 2011 Mar;40(2):127-32.
30. Scorza R, Caronni M, Bazzi S, et al. Post-menopause is the main risk factor for developing isolated pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 2002;966:238-46.
31. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Apr;40(4):453-9.
32. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and approved by the British Thoracic Society and the British Society of Rheumatology*. *Heart*. 2001 Sep;86 Suppl 1:11-13.
33. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007 Jul;30(1):104-9.
34. Steen VD, Medsger AT. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2437- 44.
35. Тареев Е.М., Виноградова О.М., Насонова В.А., Гусева Н.Г. Коллагенозы. – М.: Медицина. 1965 г. / Tareev E.M., Vinogradova O.M., Nasonova V.A., Guseva N.G. Collagenosis. Moscow. Medicine. 1965.

36. Shah AA, Wigley FM and Hummers LK. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Rheumatology*. 2010 January; 37(1): 98–104.
37. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, Müller-Ladner U, Pope JE, Vonk MC, Doelberg M, Chadha-Boreham H, Heinzl H, Rosenberg DM, Mc Laughlin VV, Seibold JR; DETECT study group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1340-9.
38. Ананьева Л.П., Александрова Е.Н. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54(1): 86-99. / Ananyeva L.P., Aleksandrova E.N. Autoantibodies in systemic sclerosis: spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):86-99.
39. Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Конева О.А., Овсянникова О.Б., Алекперов Р.Т., Черкасова М.В., Александрова Е.Н., Ананьева Л.П. Профиль аутоантител при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):418-423. / Starovoitova M.N., Desinova O.V., Koneva O.A., Ovsyannikova O.B., Alekperov R.T., Cherkasova M.V., Aleksandrova E.N., Ananyeva L.P. Profile of autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):418-423.
40. Weiner ES, Earnshaw WC, Senecal JL, Bordwell B, Johnson P, Rothfield NF: Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. *Arthritis Rheum* 1988, 31:378-385.
41. Wipff J, Dieudé P, Guedj M et al. Association of a KCNA5 gene polymorphism with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the European Caucasian population. *Arthritis Rheum*. 2010 Oct;62(10):3093-100.
42. Конева О.А., Овсянникова О.Б., Старовойтова М.Н., Черёмухина Е.О., Александрова Е.Н., Ананьева Л.П. Определение чувствительности новых критериев системной склеродермии на российской популяции пациентов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):361-366 / Koneva O.A., Ovsyannikova O.B., Starovoitova M.N., Chermukhina E.O., Aleksandrova E.N., Ananyeva L.P. Assessment of the sensitivity of new criteria for systemic sclerosis in Russian patient population. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):361-366.
43. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940–944.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ ПОДВИЖНОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ

Балахонова Т.В.¹, Погорелова О.А.¹, Трипотень М.И.¹, Архипов И.В.², Гаврилов А.В.³

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

²ФГБНУ "Российский Научный Центр Хирургии имени академика Б.В. Петровского"

³Научно-исследовательский институт ядерной физики им. Д.В.Скобельцына МГУ им.М.В.Ломоносова

THE POTENTIAL OF ULTRASOUND DUPLEX SCANNING IN ASSESSING THE MOBILITY OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUE

Balakhonova T.V.¹, Pogolelova O.A.¹, Tripoten M.I.¹, Arkhipov I.V.², Gavrilov A.V.³

¹Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology

²FGBSU «Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky»

³Scientific Research Institute of Nuclear Physics named after D.V. Skobel'tsyn of Moscow State University named after M.V. Lomonosov

РЕЗЮМЕ

В статье представлен новый метод определения подвижности атеросклеротической бляшки с помощью дуплексного сканирования. Метод заключается в получении серии последовательных кадров ультразвукового изображения атеросклеротической бляшки в продольном сечении артерии в течение одного сердечного цикла; обработке ультразвукового изображения атеросклеротической бляшки, в результате которой осуществляется оконтуривание основания и поверхности бляшки на одном из начальных кадров сердечного цикла и выделение на линии контура трех сегментов – дистального, проксимального и центрального, с последующим измерением параметров смещения контуров выделенных сегментов поверхности бляшки относительно основания за период сердечного цикла. Слежение за изменением положения выделенных сегментов линии контура на ультразвуковых изображениях выполняют по алгоритму, основанному на технологии слежения за спеклами ультразвукового изображения. Подвижность бляшки оценивают по параметрам тангенциальной скорости движения сегмента бляшки, сдвиговой деформации сегмента бляшки, скорости изменения сдвиговой деформации сегментов бляшки. Способ может быть использован для оценки подвижности атеросклеротической бляшки в сонной (или другой артерии крупного и среднего калибра) у больных с наличием атеросклеротического поражения артерий с целью определения его динамической стабильности.

Ключевые слова: атеросклеротическая бляшка, ультразвуковое исследование, подвижность атеросклеротической бляшки, спекл-трекинг

SUMMARY

The article presents a new method for determining the mobility of atherosclerotic plaques using ultrasound duplex scanning. The method consists in obtaining a series of successive ultrasound images of an atherosclerotic plaque in the longitudinal view of the artery during a single cardiac cycle. Ultrasonic images of the plaque are processed using specially developed algorithms and utilities. These utilities allow operator to contour the base and surface of the plaque in one of the initial images of the cardiac cycle. The contour of the plaque is then divided into three segments - distal, proximal and central and the displacement parameters for the selected segments relative to the base during the period of the cardiac cycle are measured. Ultrasound speckle-tracking technique is used to measure the position of the selected segments of the contour line for each frame in a series of images. The mobility of the atherosclerotic plaque is assessed by the parameters of the tangential velocity, the shear strain and the shear deformation rate of the plaque segments. The presented method can be used to assess the mobility of an atherosclerotic plaque in a carotid (or other large and medium-sized artery) in patients with atherosclerosis in order to determine its dynamic stability.

Keywords: atherosclerotic plaque, ultrasound duplex scanning, mobility of atherosclerotic plaque, speckle-tracking

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Балахонова Татьяна
Валентиновна**

доктор медицинских наук, профессор, гл. н. с. отдела ультразвуковой диагностики НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15 а, 121552. Тел.: +79166249775. E-mail: tvbdoc@gmail.com

**Трипотень Мария
Ильинична**

кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела ультразвуковой диагностики НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15 а, 121552. Тел.: +79264001200. E-mail: tmi-doc@yandex.ru

| | |
|---|---|
| Архипов Иван Владимирович | ведущий инженер лаборатории электрофизиологии и нагрузочных тестов, ФГБНУ "Российский Научный Центр Хирургии имени академика Б.В. Петровского". Адрес: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д.2. Тел.: +79163156107. E-mail: arkhivania@gmail.com |
| Гаврилов Андрей Васильевич | к.т.н., заведующий лабораторией медицинских компьютерных систем отдела микроэлектроники, Научно-исследовательский институт ядерной физики им. Д.В. Скобельцына МГУ им. М.В. Ломоносова. Адрес: 119234, Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 2. Тел.: +79104387935. E-mail: agavrilov49@gmail.com. |
| Ответственный за связь с редакцией: Погорелова Ольга Александровна | кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела ультразвуковой диагностики НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15 а, 121552. Тел.: +79250110173 (моб.), +74954146538 (раб.). E-mail: pogorelova.olya@gmail.com |

Введение

Нестабильные атеросклеротические бляшки (АСБ) являются причиной развития неблагоприятных клинических событий в каротидном и коронарном бассейнах. В основе патогенеза данных событий лежит разрыв или эрозия нестабильной АСБ с формированием внутрисосудистого тромбоза [1]. Нестабильная АСБ имеет морфологические и функциональные особенности, отличающие ее от обычной, или стабильной АСБ. К этим особенностям относятся наличие большого некротического ядра, истонченная наружная фиброзная капсула, инфильтрация наружной капсулы макрофагами, лимфоцитами и кристаллами холестерина, наличие узелков кальция, повышенная неоваскуляризация бляшки [2].

Для выявления нестабильности атеросклеротической бляшки в настоящее время используются инвазивные методы исследования - внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография, ангиоскопия, термография, спектроскопия, и неинвазивные методы — магнитно-резонансная томография, мультиспиральная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, ультразвуковое дуплексное сканирование (коронарные и сонные артерии). Ультразвуковое дуплексное сканирование широко применяется в клинической практике и позволяет определить локализацию, структуру, размеры, форму и осложнения атеросклеротических бляшек, степень выраженности атеросклеротических поражений [3], а также оценить критерии нестабильности АСБ.

К известным в настоящее время ультразвуковым критериям нестабильной атеросклеротической бляшки относятся:

- гипо- и анэхогенная структура бляшки,
- гетерогенная структура бляшки,
- неровная поверхность бляшки,
- низкое значение медианы серой шкалы (GSM – grey scale median)
- наличие неоваскуляризации и неровной поверхности бляшки по данным контрастного ультразвукового исследования,
- наличие точечной кальцификации,
- высокая степень стенозирования сосуда (>70%) [4-9].

Механизмы дестабилизации атеросклеротической бляшки обусловлены не только ее патоморфологическими характеристиками, но и комплексом механических факторов, включающих состав бляшки, ее анатомию и окружающие гемодинамические характеристики [10-12]. Разрыв атеросклеротической бляшки может возникать в результате возникновения сдвиговой деформации, формирующейся на протяжении артериального русла, когда бляшка и прилежащие участки артериальной стен-

ки имеют разные эластические свойства, разную радиальную деформацию. Воздействие сдвиговой деформации на бляшку может стимулировать выработку фиброзной ткани во внеклеточном матриксе, способствовать возникновению микротрещин, надрывов и кровоизлияний. Роль механического напряжения и деформации сосудистой стенки или бляшки может быть определена *in vivo* с помощью неинвазивных технологий, к которым относятся: ультразвуковая и компрессионная эластография [13-16], ультразвуковая технология эхо-трекинга [17,18], метод изучения продольных механических свойств атеросклеротической бляшки, основанный на векторном анализе серошкальных изображений (технология VVI – velocity vector imaging) [19-21].

Целью данной работы явилась разработка нового неинвазивного метода изучения механических свойств атеросклеротической бляшки, основанного на определении параметров подвижности бляшки в сонной артерии по данным ультразвукового дуплексного сканирования.

Способ оценки подвижности атеросклеротической бляшки в сонной артерии

Исследование пациента проводят в положении лежа на спине после 10-минутного отдыха. Ультразвуковое дуплексное сканирование сонной артерии проводят согласно стандартному протоколу на ультразвуковой системе, оснащенной линейным датчиком с частотой не менее 7.0 МГц, модулем синхронизации с ЭКГ, с возможностью сохранения полученных изображений в формате DICOM (используется для хранения и обработки медицинских изображений в мировой практике) [22].

Атеросклеротической бляшкой считают структуру, выступающую в просвет артерии на 0.5 мм или 50% от величины окружающей толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) артерии или структуру с увеличением ТИМ более 1.5 мм [23].

В процессе ультразвукового сканирования получают серию кадровых ультразвуковых изображений атеросклеротической бляшки в артерии, визуализируемой в В-режиме в продольном сечении сосуда в пределах одного или нескольких сердечных циклов. Частота регистрации изображений составляет 50 Гц и выше. Изображения атеросклеротической бляшки в реальном времени при наличии синхронизации с ЭКГ сохраняют в памяти ультразвуковой системы. Затем серию ультразвуковых изображений в формате DICOM сохраняют на любом носителе (например, DVD-диске или флэш-карте) для обработки с использованием персонального компьютера.

Для аналитической обработки интерактивно выделяют на одном из начальных изображений серии два контура - основания бляшки и ее поверхности, в каждом из которых выделяют три сегмента – дистальный (А1), средний (А2) и проксимальный (А3).

Контур представляет собой набор точек, расстояние между

которыми составляет 0.5 мм. Исследователь выделяет контуры только на одном изображении, на остальных изображениях точки контура определяются методом слежения за спеклами ультразвуковых изображений. На каждом этапе слежения контур сглаживается гауссовским фильтром для того, чтобы точки контура не сдвигались значительно друг относительно друга на шумных участках ультразвуковых изображений. Изображение атеросклеротической бляшки в артерии представлено на рис. 1, где красной (1), оранжевой (2) и желтой (3) линиями обозначена поверхность трех сегментов бляшки; голубой линией (4) выделено основание бляшки. Красные (1), оранжевые (2) и желтые (3) кривые на рисунке 1 соответствуют трем сегментам бляшки – дистальному (А1), среднему (А2) и проксимальному (А3), при этом проксимальным участком бляшки считают участок, расположенный ближе к месту отхождения сосуда (восходящее плечо АСБ), дистальным – участок, наиболее удаленный от места отхождения сосуда (нисходящее плечо АСБ), средний – участок, расположенный между проксимальным и дистальным.

Контур основания задает систему координат, относительно которой рассматривают движение контура поверхности бляшки. Методом наименьших квадратов по контуру основания бляшки определяют систему координат таким образом, чтобы контур наилучшим образом лежал на оси X декартовой системы координат. Начало координат системы связывают с центром масс контура (рис.2), который рассчитывают, как среднее арифметическое координат контура:

$$C_0[x, y] = \left[\frac{\sum_i x_i}{N}, \frac{\sum_i y_i}{N} \right]$$

где N – количество точек, C₀ – координаты точки центра масс контура основания бляшки.

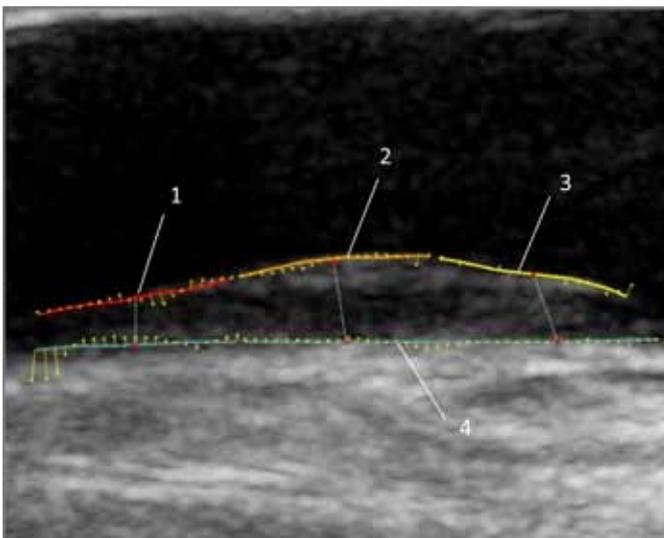


Рисунок 1. Ультразвуковое изображение атеросклеротической бляшки в артерии: красной (1), оранжевой (2) и желтой (3) линиями обозначена поверхность трех сегментов бляшки; голубой линией (4) выделено основание бляшки

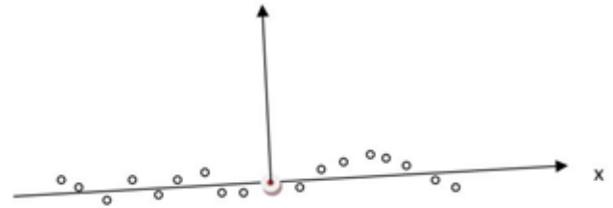


Рисунок 2. Определение системы координат, привязанной к основанию бляшки

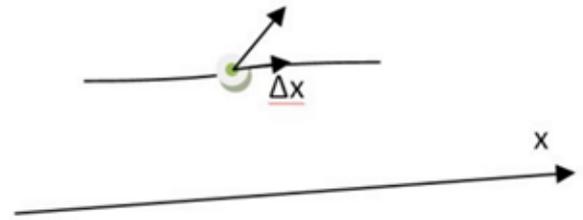


Рисунок 3. Схема определения смещения центра масс контура поверхности бляшки Δx как проекция смещения точки от кадра к кадру на ось X

Систему координат определяют на каждом кадре серии ультразвуковых изображений. Движение контура поверхности бляшки рассматривают как движение центра масс контура поверхности бляшки относительно системы координат C₀

В способе предложено использовать следующий комплекс количественных параметров движения контура бляшки:

Δx – смещение контура вдоль оси X, схема определения которой наглядно продемонстрирована на рис.3 (как проекция смещения точки от кадра к кадру на ось X). Эта величина используется только для расчета следующих показателей;

$\frac{\Delta x}{dt}$ – тангенциальная скорость движения контура поверхности бляшки;

$\frac{\Delta x}{H}$ – сдвиговая деформация бляшки;

$\frac{H}{\Delta x}$ – скорость изменения сдвиговой деформации бляшки;

$H \cdot dt$

где t – время между кадрами в серии ультразвуковых изображений, а величина H – соответствует высоте бляшки и определяется расстоянием между центрами масс контура поверхности бляшки и контура основания (рис.4).

В качестве дополнительного параметра, характеризующего подвижность бляшки, используют угловой момент L движения сегментов бляшки, который определяют по формуле:

$$L = \sum_i r_i \times p_i$$

где r_i – радиус вектор, проведенный к каждой точке контура из центра масс контура, p_i – импульс точки, который, принимая массу точки за 1, совпадает со значением вектора скорости.

Дополнительно может быть проведена оценка изменений во времени в пределах одного сердечного цикла диаметра просвета сосуда в исследуемой области. Оценку производят

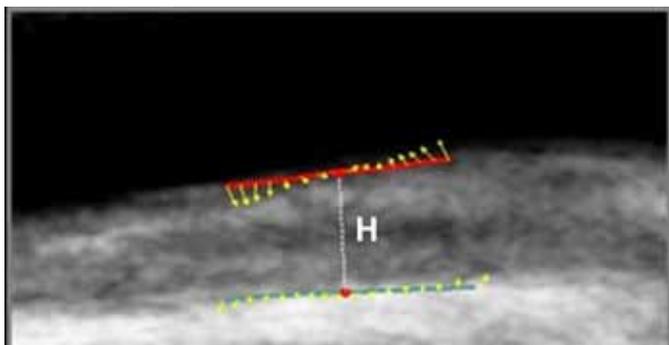


Рисунок 4. Схема определения высоты бляшки, как расстояние между центрами масс контуров основания и поверхности бляшки. Красной линией обозначен контур поверхности бляшки, голубой линией - контур основания бляшки, H - высота бляшки

при помощи измерения расстояния на ультразвуковых изображениях серии между центрами масс двух контуров, расположенных на противоположных границах сосуда (рисунок 5).

Так как каждая величина высчитывается на каждом изображении серии, то становится возможным построить графики кривых изменения этих величин от времени (см. рисунок 6). При этом на рис.6Б показан пример графика тангенциальной скорости движения сегментов бляшки, на рис.6В – пример графика сдвиговой деформации сегментов бляшки; на рис.6Г – пример графика скорости изменения сдвиговой деформации сегментов бляшки; на рис.6Д – угловой момент движения сегментов бляшки; на рис.6Е – пример графика относительного расширения сосуда.

Таким образом, способ определения подвижности атеросклеротической бляшки позволят определить следующие показатели:

1. Тангенциальную скорость движения сегментов бляшки, которую определяют как проекцию вектора скорости движения центра масс контура поверхности бляшки на ось X, которая определяется направлением контура основания, при этом оценивают минимальное и максимальное значение скорости за цикл;

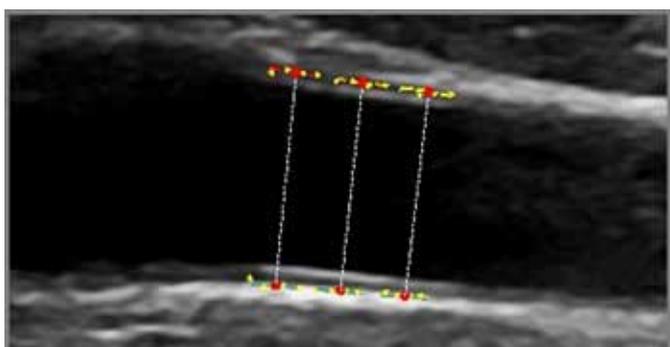
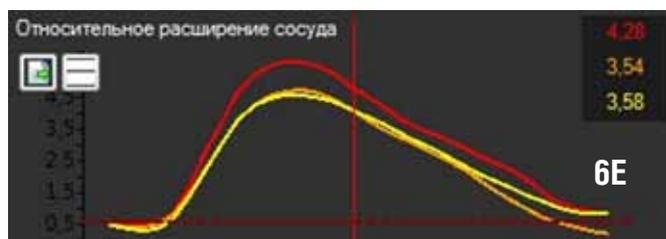
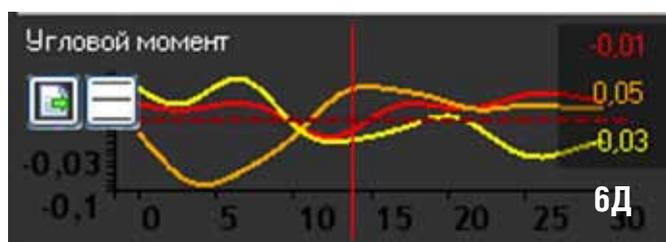
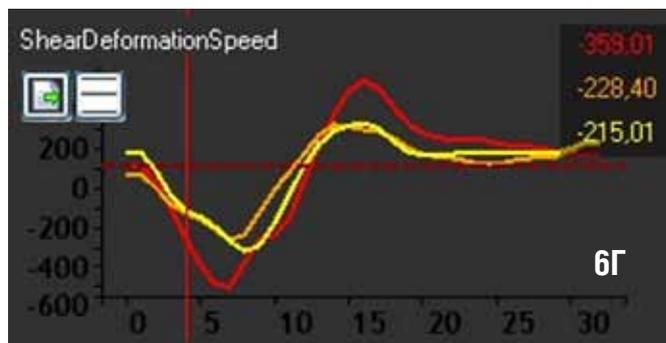
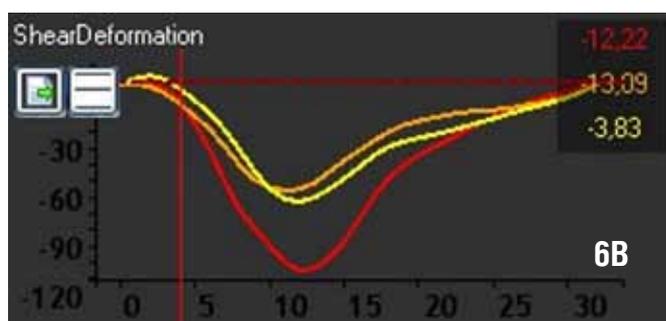
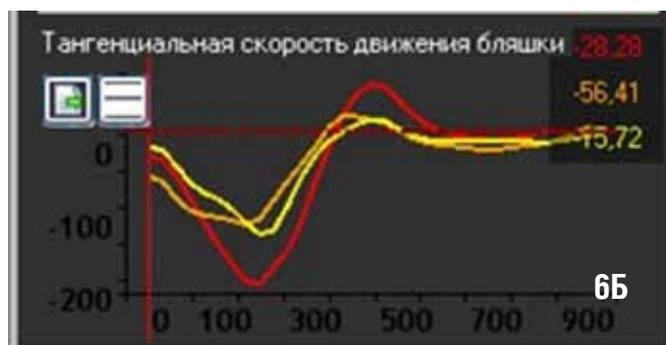
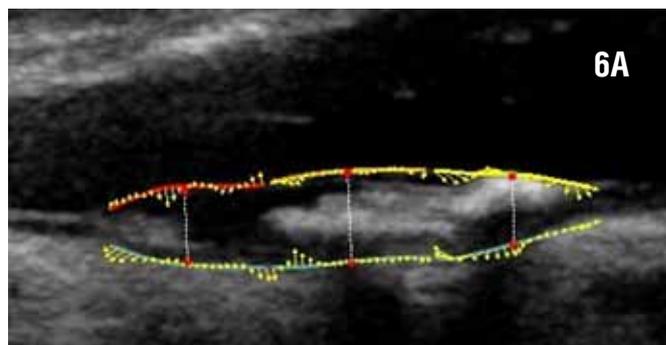


Рисунок 5. Схема определения диаметра сосуда

Рисунок 6. Исследование подвижности АСБ в сонной артерии. А – ультразвуковое изображение АСБ (красной, оранжевой и желтой линиями обозначена поверхность трех сегментов бляшки, голубой линией выделено основание бляшки); Б – график тангенциальной скорости движения трех сегментов бляшки; В – график сдвиговой деформации сегментов бляшки; Г – график скорости изменения сдвиговой деформации сегментов бляшки; Д – график зависимости изменения углового момента движения сегментов бляшки; Е – график относительного расширения сосуда.



2. Относительную сдвиговую деформацию сегментов бляшки, которую рассчитывают по отношению смещения точки центра масс контура сегмента поверхности бляшки в тангенциальном направлении (dX) к высоте бляшки (H);

3. Скорость изменения сдвиговой деформации сегмента бляшки, которую определяют как первую производную от величины сдвиговой деформации сегмента бляшки по времени.

Дополнительно могут быть определены следующие параметры:

4. Угловой момент движения сегментов бляшки, который рассчитывают, как сумму для каждой точки контура, считая, что масса точки контура принята равной единице.

5. Относительное расширение диаметра сосуда в исследуемой области - изменение во времени диаметра просвета сосуда в исследуемой области.

Реализация заявляемого способа определения подвижности атеросклеротической бляшки была апробирована с использованием ультразвуковой системы экспертного класса Philips IU-22 (Philips, Нидерланды), оснащенной линейным датчиком с частотой 3-9 МГц, встроенным модулем ЭКГ и рабочей станцией - компьютера MultiVox. Рабочая станция MultiVox является оригинальной отечественной разработкой Лаборатории медицинских компьютерных систем Научно-исследовательского института ядерной физики МГУ им. М.В.Ломоносова (регистрационное удостоверение федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ФС00262006/4783-06). Программный модуль компьютера анализирует в формате DICOM ультразвуковые изображения прибора любого производителя, дает возможность производить измерения, видеть графическое представление полученных кривых, сохранять и загружать измерения в базе данных рабочей станции MultiVox.

На рисунке 7 представлено изображение рабочего стола, сделанное с монитора рабочей станции MultiVox в режиме «Движение бляшки», которое содержит ультразвуковое изображение (в центре экрана), графики анализируемых параметров (справа на экране), ряд инструментальных виртуальных клавиш для обработки ультразвукового изображения (слева на экране), в нижней части экрана расположена закладка с изобра-

жения данного пациента с указанием фамилии, возраста, номера карты, даты посещения, истории посещений, модальности изображений. На рисунке 8 показана таблица с рабочего стола станции MultiVox, которая содержит значения измеряемых показателей углового момента движения бляшки максимальной (Rot max) и минимальной (Rot min), тангенциальной скорости движения бляшки максимальной (TVel max) и минимальной (TVel min), сдвиговой деформации бляшки максимальной (ShDef max) и минимальной (ShDef min), скорости изменения сдвиговой деформации бляшки максимальной (ShDefSpeed max) и минимальной (ShDefSpeed min) для трех сегментов бляшки (A1 - дистального, A2 - среднего, A3 - проксимального) и усредненные значения показателей по трем сегментам (Am).

Таким образом, предлагаемый новый способ оценки подвижности атеросклеротической бляшки с помощью ультразвукового дуплексного сканирования включает в себя комплекс параметров, характеризующего смещение контуров выделенных сегментов поверхности бляшки относительно основания бляшки за период сердечного цикла. Данный комплекс параметров позволяет получать количественные параметры оценки подвижности атеросклеротической бляшки, которые могут быть использованы в комбинации с качественной оценкой структуры бляшки по характеру серошкального распределения на ультразвуковом изображении, что позволяет проводить более достоверную оценку состояния бляшки, характеризующую её стабильность. Используемый комплекс параметров также позволяет проводить мониторинг изменения подвижности бляшки и ее сегментов в динамике. Так, увеличение значений данных параметров более чем на 10%, повторно измеренных через определенный интервал времени (например, через год), свидетельствует об увеличении подвижности бляшки. Выявленная динамика исследуемых параметров может служить поводом для более детального обследования и активного ведения пациента.

Заключение

В ходе исследования разработан новый способ определения подвижности атеросклеротической бляшки в сонной артерии (или другой артерии крупного и среднего калибра), в основе ко-



Рисунок 7. Изображение рабочего стола станции MultiVox в режиме «Движение бляшки»

| | A1 | A2 | A3 | AM |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|
| ▶ A RD(%) | 5,809 | 5,549 | 1,581 | 4,313 |
| Rot max(J ² s) | 0,016 | 0,012 | 0,009 | 0,012 |
| Rot min(J ² s) | -0,014 | -0,013 | -0,032 | -0,020 |
| TVel max | 2,719 | 1,095 | 1,085 | 2,719 |
| TVel min | -4,670 | -3,488 | -3,911 | -4,670 |
| ShDef max | 1,087 | 0,000 | 4,993 | 4,993 |
| ShDef min | -115... | -65... | -72... | -115... |
| ShDefSpeed | 448... | 223... | 233... | 448... |
| ShDefSpeed min | -599... | -359... | -416... | -599... |

Рисунок 8. Пример таблицы с количественными показателями движения бляшки, выводимой на экран рабочей станции MultiVox

того же лежит технология слежения за контурами ультразвуковых изображений. Данный способ реализован программным путем с помощью модуля рабочей станции MultiVox, являющейся оригинальной отечественной разработкой Лаборатории медицинских компьютерных систем НИЯФ МГУ им. М.В.Ломоносова. Новый метод ультразвуковой диагностики механических свойств атеросклеротической бляшки апробирован и внедряется в научную и диагностическую работу ФГБУ «НИИЦ кардиологии» МЗ РФ при обследовании больных с атеросклерозом в каротидном бассейне. Полученные в ходе внедрения предложенного метода результаты являются новым аспектом в комплексном подходе ультразвуковой диагностики в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек. Наиболее интересным представляется использование метода оценки механической нестабильности АСБ у больных артериальной гипертензией и острым коронарным синдромом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руда М.Я., Шахнович Р.М. Руководство по кардиологии. Под ред. Е.И. Чазова, Москва: Практика, 2014, с.155. / Ruda M.Ya., Shahnovich R.M. Manual of cardiology. Moscow: Practica, 2014, p.155.
2. Naghavi M, Libby P, Falk E. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I. *Circulation* 2003;108:1664-1672.
3. Цвибель В., Пеллерито Дж. Ультразвуковое исследование сосудов, Москва, Видар, 2008, стр.159-171. / Zwiebel W., Pellerito J. Introduction to Vascular Ultrasonography, Moscow, Vidar, 2008, p.159-171.
4. E. Picano, M.Paterni. Ultrasound Tissue Characterization of Vulnerable Atherosclerotic Plaque. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 10121-10133.
5. Gray-Weale A.C., Graham J.C., Burnett J.R. et al. Carotid artery atheroma: Comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg* 1988; 29: 676-681.
6. Joakimsen O., Bona K.H., Stensland-Bugge E. Reproducibility of ultrasound assessment of carotid plaque occurrence, thickness, and morphology. The Tromsø study. *Stroke* 1997; 28: 2201-2207.
7. Ibrahim P., Jashari F., Johansson E. et al. Vulnerable plaques in the contralateral carotid arteries in symptomatic patients: A detailed ultrasonic analysis. *Atherosclerosis* 2014; 235: 526-531.
8. Kawasaki M., Takatsu H., Noda T. et al. Noninvasive quantitative tissue characterization and two-dimensional color-coded map of human atherosclerotic lesions using ultrasound integrated backscatter. Comparison between histology and integrated backscatter images before and after death. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 486-492.
9. Coli S., Magnoni M., Sangiorgi G., et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: Correlation with histology and plaque echogenicity. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 223-230.
10. Lusby R.J., Machleder H.I., Jeans W., et al. Vessel wall and blood flow dynamics in arterial disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B. Biological Sciences* 1981;294:231-239.
11. Richardson P.D., Davies M.J., Born G.V. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2:941-944.
12. Cheng G.C., Loree H.M., Kamm R.D., et al. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993;87:1179-1187.
13. Dahl J.J., Dumont D.M., Allen J.D., et al. Acoustic radiation force impulse imaging for noninvasive characterization of carotid artery atherosclerotic plaques: a feasibility study. *Ultrasound Med Biol*. 2009 May;35(5):707-16.
14. Зубарев А.Р., Рычкова И.В., Саратов М.Б., с соавт. Возможности ультразвуковой эластографии для диагностики структуры атеросклеротических бляшек сонных артерий. Пилотное исследование. Медицинская визуализация 2011, 3, стр.89-97. / Zubarev A.R., Rychkova I.V., Saratov M.B., et al. Identification of Atherosclerotic Plaque Components in Carotid Arteries with Ultrasound Elastography. A pilot study. *Meditsinskaya vizualizatsiya* 2011, 3, p.89-97.
15. Schmitt C., Soulez G., Maurice R.L., et al. Noninvasive vascular elastography: toward a complementary characterization tool of atherosclerosis in carotid arteries. *Ultrasound Med Biol* 2007;33:1841e58.
16. Naim C., Cloutier G., Mercure E., et al. Characterization of carotid plaques with ultrasound non-invasive vascular elastography: feasibility and correlation with high-resolution magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2013;23:2030e41.
17. Paini A., Boutouyrie P., Calvet B., et al. Multiaxial Mechanical Characteristics of Carotid Plaque: Analysis by Multiarray Echotracking System. *Stroke* 2007;38:117-123.
18. Beausnier H., Naggara O., Calvet D., et al. Mechanical and structural characteristics of carotid plaques by combined analysis with echotracking system and MR imaging. *JACC Cardiovasc imaging* 2011(4):468-477.
19. Huang X.Z., Wang Z.Y., Dai X.H., et al. Velocity vector imaging of longitudinal mechanical properties of upstream and downstream shoulders and fibrous cap tops of human carotid atherosclerotic plaque. *Echocardiography*. 2013 Feb;30(2):211-8.
20. Fan X.J., Xu M.J., Zhang Y., et al. Application of Ultrasonic Velocity Vector Imaging Technique of Carotid Plaque in Predicting Large-Artery Atherosclerotic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Jun;24(6):1351-6.
21. Zhang L., Liu Y., Zhang P.F., et al. Peak radial and circumferential strain measured by velocity vector imaging is a novel index for detecting vulnerable plaques in a rabbit model of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;211: 146-152.
22. Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T., et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical cardiovascular disease risk: Consensus statement from the American society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93-111.
23. Touboul P.J., et al. Mannheim Carotid Intima-media thickness and Plaque Consensus (2004-2006-2011). *Cerebrovasc Dis* 2012;34:290-296.

ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ ВРЕМЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В СИСТЕМЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И МОНИТОРИНГА МИНЗДРАВА РОССИИ

Сагайдак О.В., Ощепкова Е.В., Попова Ю.В., Киселев А.Р., Коносова И.Д., Гриднев В.И.

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

APPROACHES TO OPTIMIZATION OF ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS CARE TIMING CHARACTERISTICS IN FEDERAL ACUTE CORONARY SYNDROME REGISTRY SYSTEM AND RUSSIAN MINISTRY OF HEALTH MONITORING SYSTEM

Sagaydak O.V., Oschepkova E.V., Popova Y.V., Kiselev A.R., Konosova I.D., Gridnev V.I.

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

РЕЗЮМЕ

Одной из основных характеристик качества медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом (ОКС) является ее своевременность. Оценка временных показателей маршрутизации больного на начальных этапах оказания медицинской помощи является ключевым звеном в оценке качества организации медицинской помощи таким больным. Данные по временным характеристикам медицинской помощи доступны в системах федерального регистра ОКС и Мониторинга Минздрава России.

Цель исследования: изучить существующие подходы к оценке временных показателей оказания медицинской помощи больным с ОКС и предложить варианты их оптимизации.

Материалы и методы: в работе был проведен анализ временных показателей, внесенных в системы Регистра ОКС и Мониторинга за период с 01.01.2016 по 31.12.2016г. Были проанализированы данные 27 459 больных с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, внесенных в систему Регистра ОКС и данные 557 226 больных с ОКС, внесенных в Мониторинг за тот же период времени. Сопоставление было возможно провести только по двум параметрам: «время от начала симптомов до вызова бригады СМП» и «время «симптом-баллон» у больных с подъемом сегмента ST, которых доставили в стационар в течение 12ч от начала симптомов»

Результаты: в работе было проведено сравнение Регистра ОКС и Мониторинга по ряду временных показателей, была продемонстрирована их сопоставимость по медианам. Таким образом, для получения качественных данных по временным характеристикам оказания медицинской помощи больным с ОКС возможно использовать обе системы. В системе Мониторинга Минздрава России целесообразно сократить количество существующих параметров и использовать Мониторинг только оценки результирующих параметров. В системе Регистра ОКС предложено использовать модель этапности временных показателей и обращаться к ней для детализации данных и поиска причин неудовлетворительных результатов.

Заключение: для комплексного анализа качества медицинской помощи, оказываемой больным с ОКС, целесообразно использовать взаимодополняющие друг друга системы Мониторинга и Регистра ОКС. Последние необходимо оптимизировать для получения комплексной детальной оценки временных показателей медицинской помощи больным с ОКС на догоспитальном этапе.

Ключевые слова: временные показатели, острый коронарный синдром, Регистр ОКС, Мониторинг, ОКС, маршрутизация

SUMMARY

One of the main characteristics of acute coronary syndrome (ACS) patients care quality is its timeliness. Estimating of treatment time delays plays a key role in the assessment of ACS patients care organization quality. In Russia treatment time delays data are available in Federal ACS Registry and Russian Ministry of health Monitoring systems

Aim: the aim of the study was to evaluate methods of ACS patients' treatment time delays assessment and to optimize it.

Material and methods: we analyzed timing parameters data in Federal ACS Registry and Russian Ministry of health Monitoring systems in the 01.01.2016 - 31.12.2016 period.

Groups were as follows: data from Federal ACS Registry - 27 459 ACS patients and from Russian Ministry of health Monitoring system - 557 226 ACS patients. Only two parameters were matching in two systems: «symptom – emergency call» time and «symptom – balloon» time in patients with ST elevation ACS, who were transferred to hospital in 12 hours from symptom beginning.

Results: In the study timing parameters from two systems were compared and there was no significant difference between medians ($p>0,01$). Therefore, both systems are suitable for obtaining high quality treatment time delay data. We think it is reasonable to reduce the amount of timing parameters in Russian Ministry of health Monitoring system and to use it as an instrument of the whole result evaluation. For Federal ACS Registry we developed “step-by-step” timing model and we recommend to address it for more detailed information and for reasons of organization mistakes.

Conclusion: ACS patients medical care quality assessment can be performed with both Federal ACS Registry and Russian Ministry of health Monitoring systems. Though to obtain complex detailed information about treatment time delays there is a necessity in optimizing timing parameters in these systems.

Keywords: treatment time delays, timing parameters, acute coronary syndrome, ACS, ACS Registry, Monitoring

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

| | |
|--|--|
| Ощепкова Елена Владимировна | д.м.н., профессор, руководитель отдела регистров сердечно-сосудистых заболеваний НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Попова Юлия Викторовна | к.м.н., научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий, НИИ кардиологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, город Саратов, Большая Казачья улица, 112. |
| Киселев Антон Робертович | д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий, НИИ кардиологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, город Саратов, Большая Казачья улица, 112. |
| Гриднев Владимир Иванович | д.м.н., руководитель отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий, НИИ кардиологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, город Саратов, Большая Казачья улица, 112. |
| Коносова Ирина Дмитриевна | к.м.н., научный сотрудник отдела регистров сердечно-сосудистых заболеваний НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Ответственные за связь с редакцией: Сагайдак Олеся Владимировна | к.м.н., младший научный сотрудник отдела регистров сердечно-сосудистых заболеваний НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 89036871239. E-mail: olesyasagaydak@gmail.com |

Список сокращений

| | |
|-------------|--|
| ВТМП | Высокотехнологичная медицинская помощь |
| ИМ | Инфаркт миокарда |
| МО | Медицинская организация |
| МП | Медицинская помощь |
| ОКС | Острый коронарный синдром |
| ПМК | Первый медицинский контакт |
| ПСО | Первичное сосудистое отделение |
| РСЦ | Региональный сосудистый центр |
| СМП | Скорая медицинская помощь |
| ТЛТ | Тромболитическая терапия |
| ЧКВ | Чрезкожное коронарное вмешательство |

Введение

Система оказания медицинской помощи больным с инфарктом миокарда (ИМ) в нашей стране была создана еще в 50-60-е годы XX-го столетия. По инициативе академика Чазова Е.И. для лечения больных с ИМ впервые были созданы палаты интенсивного наблюдения, специализированные бригады скорой медицинской помощи (СМП) для догоспитального этапа лечения [1, 2]. Главным достижением была разработка и первое клиническое применение академиком Чазовым Е.И. нового метода лечения – тромболитика, который открыл новую эру в лечении больных с ИМ во всем мире [3]. Эти меры позволили снизить летальность больных с ИМ в нашей стране вдвое [2].

В последующие годы работа по улучшению организации медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом (ОКС) активно продолжалась. В 2008-2009гг в рамках национального проекта «Оказание медицинской помощи больным с острыми сосудистыми заболеваниями» по всей стране стали организовываться региональные сосудистые центры (РСЦ), оказывающие специализированную высокотехнологичную медицинскую помощь (ВТМП) больным с ОКС в режиме 24/7, и первичные сосудистые отделения (ПСО), которые также оказывают экстренную помощь больным с ОКС, но без ВТМП. По оперативным данным в декабре 2016г в РФ функционировало 128 РСЦ и 287 ПСО. Вместе с тем, порядка 24% больных с ОКС (по данным Мониторинга Минздрава России) госпитализируются в непро-

фильные медицинские организации (МО), а в ряде регионов эта цифра достигает 81% [4]. Сохраняется высокий уровень смертности от ИМ как в нашей стране, так и в большинстве развитых стран мира. По данным Eurostat в 2014г уровень смертности от ИМ в Европейских странах составил от 22 до 59,5 на 100 тыс. населения [5], в нашей стране по данным Росстата в 2016г уровень смертности от ИМ в среднем по РФ составил 42,2 на 100 тыс. населения (с большой вариабельностью значений по субъектам РФ) [6]. По данным Мониторинга Минздрава России высокой остается летальность больных с ОКС в стационарах страны, которая в 2016г составила 13,8%. В РСЦ летальность больных с ИМ регистрируется значительно ниже и в среднем по стране составляет 9,4%. Одной из основных причин высокой летальности и смертности больных с ОКС, помимо поздней обращаемости, является неоптимальная организация медицинской помощи (МП).

Для оценки качества и организации МП, выявления ее «слабых звеньев» существуют различные подходы. В нашей стране организация МП больным с ОКС регламентируется нормативными документами: приказ №918 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями» [7], форма №30, утвержденная Росстатом. Оценка эффективности МП проводится при помощи системы Мониторинга Минздрава России (далее «Мониторинг»), которая начала свою работу в 2015г, и федерального регистра ОКС (далее «Регистр ОКС»), функционирующего с 2008г, а также клинического аудита на местах под руководством главных внештатных специалистов кардиологов. Кроме того, по данным Росстата проводится оценка смертности населения от ИМ.

В развитых странах мира используют специально разработанные модели оценки качества МП, одной из которых является модель американского врача А. Donabedian, разработанная еще в 1988г [8]. Она базируется на трех принципах – «структура», «процесс» и «результат». Взаимосвязь этих параметров получила название «триада Донабедиана».

Модель А. Donabedian позволяет оценить оптимальность существующих подходов к оценке качества МП и в нашей стране. Медицинская помощь больным с ОКС согласно представленной «триаде» выглядит следующим образом (Рисунок 1):

1. «Структура» рассматривается как организация МП больным с ОКС, включающая четкую логистическую работу с эф-

фективной маршрутизацией, своевременный приезд СМП и проведение спасительных мероприятий на догоспитальном этапе, организацию своевременной доставки больного в специализированное учреждение. «Структура» - это своеобразные «рельсы», по которым продвигается больной от начала заболевания вплоть до выписки из стационара.

В РФ организация МП больным с ОКС регулируется приказом №918, локальными приказами, а также рекомендациями общества специалистов по неотложной кардиологии [9].

Для оценки качества организации МП больным с ОКС используются данные Мониторинга и Регистра ОКС. Показатели Мониторинга позволяют анализировать укомплектованность учреждений специалистами, количество специализированных учреждений и ряд других важных показателей, характеризующих «структуру» МП больным с ОКС. От организации МП также зависят временные параметры маршрутизации больных с ОКС, соблюдение которых является одними из ключевых факторов качественно организованной МП.

2. «Процесс» рассматривается как клиническая составляющая МП больным с ОКС и ее качество: обоснованный выбор реперфузионной терапии или фармакоинвазивного подхода, своевременно проведенная в полном объеме медикаментозная терапия, проведение адекватных диагностических и лечебных мероприятий, последующие мероприятия по профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Оценка полноты выполнения клинических рекомендаций как по медикаментозному лечению, так и по реперфузионной стратегии предусмотрена в системе Регистра ОКС. Также в систему интегрирован алгоритм, позволяющий оценить доли больных с ОКС, которых вели консервативно, но которым согласно критериям «United States Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization, 2012» было показано выполнение чрезкожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [10].

3. «Результатом» и конечной целью медицинских мероприятий является увеличение выживаемости больных. Существующие подходы к оценке МП больным с ОКС позволяют анализировать обратный параметр - летальность (процент больных с ОКС, умерших в стационаре, от всех поступивших больных с ОКС), а также производные параметры: суточная летальность (процент больных с ОКС, умерших в первые сутки поступления в стационар, от всех поступивших больных с ОКС), летальность в РСЦ и т.д. При более детальном рассмотрении «результат» также характеризуется долей больных, которым своевременно оказана МП, долей больных с ОКС с подъемом сегмента ST, которым выполнен тромболитизис, количеством больных с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, которым выполнено ЧКВ, количество больных, которым назначена рекомендуемая медикаментозная терапия: антиагреганты, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего сегмента, статины и другие необходимые группы препаратов. Кроме того, результатом лечебно-реабилитационных мероприятий у больных, перенесших ОКС, является частота повторных инфарктов миокарда.

Для оценки «Результата» в нашей стране используются данные официальной статистики (Росстат), Мониторинга и Регистра ОКС.



Рисунок 1. Медицинская помощь больным с ОКС согласно "триаде" A.Donabedian и подходы к ее оценке в нашей стране

Оказание помощи больным с ОКС является непрерывным процессом, каждое звено которого имеет чрезвычайно важное значение, и для получения комплексной детальной информации о ее качестве необходима оценка всех этапов МП, начиная с возникновения симптомов болезни, своевременного вызова СМП до выписки больного из стационара с соответствующими рекомендациями по продолжению лечебно-профилактических мероприятий.

Одним из ключевых звеньев этого процесса являются временные показатели, характеризующие скорость маршрутизации больного на начальных этапах оказания МП, и которые непосредственно влияют на исход заболевания: если проведение реперфузионной терапии в первые 30 мин от начала симптомов может предотвратить развитие ИМ, то с удлинением временных интервалов зона некроза сердечной мышцы необратимо увеличивается [11]. Соблюдение временных интервалов зависит от ряда факторов: компетенции фельдшеров (СМП) и врачей-кардиологов, принятия ими верного решения, но в большей степени от организации МП.

В настоящее время остается не ясным, являются ли функционирующие на сегодняшний день подходы к оценке временных показателей МП больным с ОКС оптимальными.

Цель исследования:

изучить существующие подходы к оценке временных показателей оказания МП больным с ОКС и предложить варианты их оптимизации.

Материалы и методы

Изучение временных показателей МП больным с ОКС в нашей стране проводится с помощью систем Регистра ОКС и Мониторинга. В работе был проведен анализ временных показателей, внесенных в эти системы за период с 01.01.2016 по 31.12.2016г. Были проанализированы данные 27 459 больных с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, внесенных в систему Регистра ОКС (11 933 больных с ОКС с подъемом сегмента ST, 15 526 - без подъема ST) и данные 557 226 больных с ОКС (163 863 с подъемом ST и 393 363 - без подъема ST), внесенных в Мониторинг за тот же период времени.

В Регистре ОКС нами изучались следующие параметры:

- время от начала симптомов до вызова СМП
- время от вызова СМП до первого медицинского контакта (ПМК)
- время от ПМК до двери стационара
- время от начала симптомов до проведения тромболитической терапии (ТЛТ) больным с ОКС с подъемом сегмента ST
- время от начала симптомов до проведения чрескожного коронарного вмешательства
- время «симптом-баллон» у больных с ОКС с подъемом сегмента ST, которые доставлены в стационар в первые 12ч от начала симптомов

В Мониторинге были проанализированы следующие показатели:

- время от начала симптомов до вызова СМП
- время «звонок СМП-баллон»
- время «симптом-баллон» у больных с ОКС с подъемом сегмента ST, которые доставлены в стационар в первые 12ч от начала симптомов

Для нивелирования влияния статистических выбросов данные представлены в виде робастных характеристик (медианы, 1-го и 3-го квартилей).

Статистический анализ данных проводился при помощи аналитической программы Wizard 1.9.8. (221). Использовались следующие методы статистического анализа: непараметрический критерий Манна-Уитни, критерий хи-квадрат, корреляционный анализ. Статистически значимым считалось $p < 0,05$.

Результаты и дискуссия

Временные показатели в изучаемых системах (Регистр ОКС и Мониторинг) представлены не последовательно, не

Таблица 1. Временные параметры Регистра ОКС, 2016гг. Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей

| Название параметра | Все больные с ОКС | Больные с ОКС с подъемом сегмента ST | Больные с ОКС без подъема сегмента ST |
|--|-------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Время от начала симптомов до вызова СМП, мин | 144 (50;570) | 103 (37;330) | 206 (63;799) |
| Время от вызова СМП до ПМК, мин | 18 (11;26) | 18 (11;25) | 18 (11;28) |
| Время от ПМК до двери стационара, мин | 56(40;84) | 60(42;99) | 53(49;75) |
| Время от начала симптомов до проведения ТЛТ, мин | 150(90;270) | 155(90;270) | 145(75;300) |
| Время от начала симптомов до проведения ЧКВ, мин | 495(240;1320) | 420(220;1090) | 889(390;2370) |
| Время «симптом-баллон», у больных с подъемом сегмента ST, которых доставили в стационар в течение 12ч от начала симптомов, мин | - | 285(190;480) | - |

ОКС – острый коронарный синдром, СМП – скорая медицинская помощь, ПМК – первый медицинский контакт, ТЛТ – тромболитическая терапия

Таблица 2. Сравнение временных показателей МП больным с ОКС по данным Регистра ОКС и Мониторинга в 2016г. Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей

| Название параметра | Данные Мониторинга | Данные Регистра ОКС | Достоверность (p) |
|--|--------------------|---------------------|-------------------|
| Время от начала симптомов до вызова СМП, мин | 115 (60;177) | 130 (40;450) | p>0,05 |
| Время «симптом-баллон», у больных с подъемом сегмента ST, которых доставили в стационар в течение 12ч от начала симптомов, мин | 245 (188;309) | 285 (190;480) | p>0,05 |

ОКС – острый коронарный синдром, СМП – скорая медицинская помощь

структурированы, что не позволяет получить полное представление о временных интервалах маршрутизации больного, используя лишь одну из систем.

В Мониторинге представлены всего 3 временных показателя и нет детализации по группам (с подъемом и без подъема ST). Однако выборка данных Мониторинга значительно превышает объем данных Регистра ОКС, что делает исследование более приближенным к сплошному, а полученные данные – более точными, при условии высокого качества введения данных в систему.

Более детально информация по временным параметрам представлена в Регистре ОКС, где имеются данные практически по всем временным показателям, которые необходимо оценивать согласно клиническим рекомендациям по лечению больных с ОКС [9, 12-14]. Кроме того, в Регистре предусмотрено разделение пациентов на ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, что важно, так как тактика их ведения различна. Данные временных параметров Регистра ОКС представлены в таблице 1.

Нами проведено сравнение временных показателей Мониторинга и Регистра ОКС для оценки их сопоставимости и оптимальности. Представлялось возможным провести сравнение только по двум временным показателям, которые представлены в обеих системах: «время от начала симптомов до вызова бригады СМП» и «время «симптом-баллон» у больных с подъемом сегмента ST, которых доставили в стационар в течение 12ч от начала симптомов» (таблица 2).

По данным Мониторинга среднее время «симптом-звонок СМП» составило 115 (60;177) мин, по данным Регистра ОКС за тот же период этот показатель составил 130 (40;450) мин. Медианы времени сопоставимы и достоверных различий между ними не выявлено (p>0,05).

Время «симптом-баллон» у больных с подъемом сегмента ST, которых доставили в стационар в течение 12ч от начала симптомов по данным Мониторинга составило 245 (188;309) мин, по данным Регистра то же время составляет 285 (190;480) мин. Медианы времени также сопоставимы, без достоверных различий (p>0,05). Однако, обращает внимание, что квартильный размах данных Регистра ОКС превышает размах Мониторинга (таблица 2). Вероятно, это обусловлено типом анализируемых данных: в Регистре ОКС нам доступны первичные данные, в то время как в Мониторинге проводится анализ уже

усредненных показателей, что нивелирует квартильный размах. Также нельзя исключить ошибки при введении данных в регистрационные карты регистра.

Проведенный анализ продемонстрировал, что для получения качественных данных по временным характеристикам оказания МП больным с ОКС возможно использовать обе системы: Регистра ОКС и Мониторинга, данные которых по медианам сопоставимы. Система последнего, однако, менее подходит для детального анализа и локализации ошибок организации МП, но лучше представляет временную характеристику процесса в целом. Регистр ОКС более точный инструмент оценки временной характеристики организации МП больным ОКС: оценка проводится по большему количеству параметров, а также позволяет отдельно анализировать помощь больным с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST. Во избежание искажения реальной картины средними значениями, в системе Регистра ОКС предусмотрен анализ не только средних значений по стране или субъекту, но также имеется возможность анализа временных показателей в каждой медицинской организации, которая вводит данные в систему. Такой подход позволяет локализовать проблему и выявить «слабое звено» в цепочке процессов организации маршрутизации больного с ОКС.

Вместе с тем, следует сказать, что существующие подходы (Регистр ОКС и Мониторинг) не позволяют оценить временные характеристики оказания помощи больным с ОКС в полной мере и требуют оптимизации. Мы предлагаем структурировать и модифицировать временные показатели системы Регистра ОКС и Мониторинга, что позволит оптимизировать оценку временных интервалов МП больным с ОКС. Систему Мониторинга целесообразно использовать только для оценки общего времени доставки больного (например, время «симптом – баллон»), а для поиска причины неудовлетворительного результата, выявления «слабых звеньев» и детализации обращаться к данным Регистра ОКС, в котором целесообразно разделить время от начала симптомов заболевания до начала проведения лечебных вмешательств на 4 этапа (модель поэтапной оценки времени маршрутизации больного с ОКС) в соответствии с современными рекомендациями [12-14]. Также целесообразно закрепить зоны ответственности за определенным звеном системы здравоохранения, что частично реализовано на практике (рисунок 2).

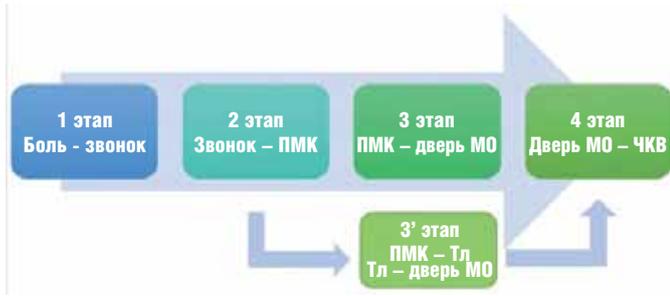


Рисунок 2. Этапы оказания медицинской помощи больных с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST (модель поэтапной оценки времени маршрутизации больного с ОКС)

Этап 1. Время от начала боли до вызова СМП.

Это время зависит от осведомленности населения о возможных симптомах ОКС и их опасности, а также правильного поведения больного при их возникновении. Для улучшения этого показателя необходимо проводить активнее информационно-просветительские мероприятия, данные по которым доступны в системе Мониторинга. Результатом этой деятельности должны быть более раннее распознавание симптомов ОКС больными и сокращение времени от начала симптомов до вызова СМП.

Этап 2. Время от вызова СМП до первого медицинского контакта (ПМК) зависит от качества организации скорой медицинской помощи, площади обслуживаемого региона, транспортной доступности и количества подстанций и бригад СМП. Этот показатель должен оцениваться в каждом субъекте с участием главного внештатного специалиста СМП и кардиолога.

Этап 3. Время от ПМК/проведения тромболизиса до доставки в специализированное учреждение с целью проведения ЧКВ.

Также, как и второй этап, зависит от площади региона (территориальная удаленность от МО), транспортной доступности, а кроме того – от количества РСЦ и ПСО. Для улучшения этого показателя целесообразно увеличение количества специализированных МО, оказывающих помощь больным с ОКС, а также повышение квалификации врачей/фельдшеров, оказывающих помощь на догоспитальном этапе.

Этап 3'. Время от ПМК до проведения тромболитической терапии (для больных с ОКС с подъемом сегмента ST). В случае, когда принято решение о проведении тромболизиса, что крайне актуально для регионов с большими территориями и удаленным проживанием населения от МО, отдельно выделяется этот этап (рисунок 2).

Этап 4. Время от поступления больного в стационар (от первой двери) до проведения ЧКВ. Этот временной интервал полностью зависит от организации медицинской помощи в МО: быстрой доставки больного в рентгенэндоваскулярное отделение, минуя приемный покой.

Получение общего представления о маршрутизации больного с ОКС целесообразно по следующим результирующим параметрам:

- время от вызова СМП до госпитализации больного – является результирующим показателем всех догоспитальных мероприятий. Этот показатель существует только в системе Регистра ОКС
- время от начала симптомов до проведения вмешательства на коронарных артериях является результирующим показателем всех мероприятий по оказанию МП. Этот показатель представлен как в системе Регистра ОКС, так и в Мониторинге.

Согласно современным европейским рекомендациям [15], основным показателем оценки качества медицинской помощи больным с ОКС с подъемом сегмента ST является время «диагноз-проводник (ЧКВ)». Однако, этот параметр исключает из оценки время «симптом-звонок СМП» и время доезда

СМП и не позволяет в полной мере оценить маршрутизацию больного на догоспитальном этапе. Таким образом, возможно добавить этот показатель в качестве результирующего, но не заменять им другие показатели.

Выше приведенные результирующие параметры целесообразно оценивать по данным Мониторинга вследствие значительного большего объема выборки. При необходимости более детальной оценки времени маршрутизации больного и сопоставления временных показателей с развитием осложнений и исходами целесообразно использовать данные Регистра ОКС.

Изложенная концепция этапности временных показателей уже частично реализована в системе Регистра ОКС и позволяет главным внештатным специалистам кардиологам субъектов РФ получать актуальную информацию, своевременно выявлять существующие проблемы и готовить предложения по их устранению для органа управления здравоохранением субъекта. Система Регистра ОКС ориентирована на оценку и контроль качества «Процесса» и «Структуры» в рамках модели А. Donabedian и позволяет анализировать как клинико-диагностические характеристики больных с ОКС (коморбидность, лабораторные показатели, стратифицировать риск сердечно-сосудистых осложнений и др.), так и выявлять «слабые звенья» в организации МП, предоставляя как средние данные по стране, так и по каждой МО, участвующей в регистре. Данные Мониторинга, помимо оценки временных показателей, целесообразно использовать для оценки летальности больных с ОКС, включая летальность от ИМ в РСЦ и ПСО, а также другие показатели.

По нашему мнению, в системе Мониторинга с целью ее оптимизации и устранения избыточности показателей возможно сокращение существующих временных показателей («среднее время симптом-звонок СМП», «среднее время звонок СМП-баллон»). Однако целесообразно добавить результирующие абсолютные параметры – «время от вызова СМП до госпитализации больного» с выделением больных с и без подъема сегмента ST (как показатель, характеризующий догоспитальный этап), и «время от начала симптомов до проведения ЧКВ» также отдельно у больных с и без подъема сегмента ST (как результирующий показатель всех мероприятий по диагностике и лечению больных с ОКС). Кроме того, в соответствии с европейскими рекомендациями 2017г [15], возможно добавить результирующий параметр «диагноз-проводник». В системе Регистра ОКС целесообразно реализовать модель поэтапной оценки времени маршрутизации больного с ОКС.

Заключение

Своевременность оказания качественной медицинской помощи является одной из ключевых составляющих успешного лечения больных с ОКС. Быстрейшая доставка больного в специализированное учреждение и проведение реперфузионной терапии возможно только при условии четкой организации маршрутизации больных.

В настоящей работе проведено сопоставление временных показателей системы федерального регистра ОКС и Мониторинга Минздрава России, полученных в 2016г. Была продемонстрирована сопоставимость полученных данных по ряду временных показателей, возможность использования обоих методов для оценки качества и организации медицинской помощи больным с ОКС.

Таким образом, для комплексного анализа качества медицинской помощи, оказываемой больным с ОКС, целесообразно использовать взаимодополняющие друг друга системы Мониторинга и Регистра ОКС. Последние необходимо оптимизировать для получения комплексной детальной оценки временных показателей медицинской помощи больным с ОКС на догоспитальном этапе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазов Е.И. Медицина XX века. Эволюция диагностики. *Терапевтический архив*, 1995 (4), стр. 35 / Chazov E.I., "Medicine of the twentieth century. Evolution of Diagnostics", *Therapeutic archive*, 1995, vol. 4, p. 35.
2. Чазов Е.И. Методы исследования сердечно - сосудистой системы. Руководство по кардиологии. Москва: Медицина, 2003 (2) стр. 40 / Chazov E.I. *Methods of Cardiovascular Research. Guide of Cardiology*, Moscow: Medicine, 2003, vol. 2, p. 40.
3. Матвеева Л.С., Мазаева А.В., Чазов Е.И. и др. Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда. *Терапевтический архив*, 1976 (4), стр. 8-19. / Matveyeva L.S., Mazaeva A.V., Chazov E.I. et al. *Intracoronary administration of fibrinolytic in acute myocardial infarction. Therapeutic archive*, 1976, vol. 4, pp. 8-19.
4. ФГБУ ЦНИИ ОИЗ Минздрава России [Электронный ресурс]: URL: <http://asmms.mednet.ru>. (вход на сайт только зарегистрированным пользователям). Дата обращения: 15.07.2017.
5. Eurostat (2014). [Электронный ресурс]: URL: <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do> (Свободный вход). Дата обращения: 10.07.2017.
6. Федеральная служба государственной статистики (2016). [Электронный ресурс]: URL: <http://www.gks.ru> (Свободный вход). Дата обращения: 15.07.2017.
7. Министерство здравоохранения российской Федерации (2012) [Электронный ресурс]: URL: www.rosminzdrav.ru (Свободный вход). Дата обращения: 15.07.2017.
8. Avedis Donabedian. *The Quality of care. How can it be assessed?*. JAMA, vol. 260, pp. 1743-1748, 1988.
9. Общество специалистов по неотложной кардиологии. [Электронный ресурс]: URL: <http://acutecardio.ru/article/catalog/3> (Свободный вход). Дата обращения: 15.07.2017
10. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Попова Ю.В. и др. Оценка мероприятий по реперфузии миокарда у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на основе критериев Американского Колледжа Кардиологии / Американской Ассоциации Сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2013, №12(5), стр. 40-44 / Kiselev A.R., Gridnev V.I., Popova Yu.V. et al. *Evaluation of myocardial reperfusion measures in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation based on the criteria of the American College of Cardiology / American Heart Association. Cardiovascular therapy and prevention*, 2013, vol. 12 (5), pp. 40-44.
11. Maas AC, Deckers JW, Simoons ML Boersma E. *Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. Lancet*, vol. 348(9030), pp. 771-5., September 1996.
12. Frederick G. Kushner, Deborah D. Ascheim, et al Patrick T. O'Gara, "013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 61, no. 4, 2013.
13. Stefan K. James, Dan Atar, et al Ph. Gabriel Steg, "ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)," *European Heart Journal*, vol. 33, pp. 2569-2619, 2012.
14. Kolh Ph., Alfonso F., et al Windecker S., "2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) ," *European Heart Journal* , vol. 35, no. 37, pp. 2541-619, Oct 2014.
15. Stefan James, Stefan Agewall, Manuel J. Antunes et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), , , ehx393, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>. *European Heart Journal*, vol. 00, pp. 1-66, 2017.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИЗУЧЕНИЯ АДРЕНОРЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИКИ

Смолякова Е.В.¹, Амбатьелло Л.Г.¹, Климова А.А.¹, Нистор С.Ю.², Агапова О.Ю.², Галицин П.В.¹, Чазова И.Е.¹, Зыков К.А.^{1,2}

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

²ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

THE POSSIBILITY OF ULTRASOUND DUPLEX SCANNING IN ASSESSING THE MOTION OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUE

Smol'yakova E.V.¹, Ambat'ello L.G.¹, Klimova A.A.¹, Nistor S.Yu.², Agapova O.Yu.², Galicin P.V.¹, Chazova I.E.¹, Zykov K.A.^{1,2}

¹Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov of Moscow Cardiology Research and Productive Complex

²Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

РЕЗЮМЕ

В условиях высокой распространённости кардиореспираторной патологии в своей повседневной практике врачи сталкиваются с трудностями при назначении сочетанной терапии бета1-адреноблокаторами и бета2-агонистами, осуществляющими свой эффект через бета-адренорецепторы (β -АР).

Несмотря на важность исследования β -АР, существующие до недавнего времени методы исследования β -АР (ПЦР-РВ, Вестерн-блоттинг, ИФА, цитофлуометрия, радиолигандный анализ, определение уровня вторичных мессенджеров, циклического АМР) имели свои ограничения (малая воспроизводимость, невалидизированность, трудоёмкость, дороговизна, забор большого объёма крови), не позволяющие их использовать в клинической практике. Разработанный модифицированный радиолигандный метод позволяет оценить новый параметр - активность связывания β -АР с лигандом, что даст возможность оценить динамику активности связывания адренорецепторов под влиянием препаратов, взаимодействующих на β -АР. Данные, полученные при помощи анализа, помогут изучить зависимость клинических и рецепторных изменений у пациента. Это даст дополнительную информацию, которая может позволить глубже понять патогенез кардиореспираторной патологии и разработать на этой основе оптимизированные подходы к лечению пациентов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, бронхообструктивные заболевания, бета-адренорецепторы, радиолигандный анализ

SUMMARY

Due to high prevalence of cardio-pulmonary diseases there are a lot of difficulties in clinical practice with combined therapy with b1-adrenoblockers and b2-agonists, which acting through β -adrenergic receptors (β -AR).

Until recently, the methods of β -AR research (PCR-RV, Western blot, ELISA, cytofluometry, radioligand analysis, level of secondary messengers, cyclic AMP evaluation) have clear limitations for being used in a clinical practice (low reproducibility, non-availability, laboriousness, high cost, high blood sampling). The newly developed modified radioligand method allows to estimate, a new parameter - the binding activity of β -AR with specific ligand. This modification allows to evaluate the dynamics of adrenoreceptor binding activity under the influence of medicines affecting β -AR. The data obtained with this modified radioligand analysis will help to study the correlation of the clinical and receptor changes. It will provide information that will lead to a deeper understanding of the pathogenesis of cardiorespiratory pathology and will help to create optimized approaches for treat such patients.

Keywords: cardiovascular diseases, broncho-obstructive diseases, beta-adrenergic receptors, radioligand analysis

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

| | |
|---|---|
| Амбатьелло Лали Гурамовна | к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 89035791979. E-mail: lali.ambatiello@mail.ru |
| Климова Анна Алексеевна | врач-кардиолог НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 89253801397. E-mail: ruanna89@mail.ru |
| Нистор Светлана Юрьевна | лаборант-исследователь лаборатории пульмонологии отдела клинической медицины ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1, 127473. Тел.: 89032978403. E-mail: nistor.lana@mail.ru |
| Агапова Ольга Юрьевна | научный сотрудник лаборатории пульмонологии отдела клинической медицины ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1, 127473. Тел.: 89852690854. E-mail: o.yu.agapova@ya.ru |
| Галицин Павел Васильевич | младший научный сотрудник отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 89037508238. E-mail: pgalicin@yandex.ru |
| Чазова Ирина Евгеньевна | Академик РАН, профессор, руководитель отдела гипертонии, директор НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Зыков Кирилл Алексеевич | д.м.н., профессор РАН, руководитель лаборатории иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Заведующий лабораторией пульмонологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1, 127473. Тел.: 89257729462. E-mail: kirillaz@inbox.ru |
| Ответственный за связь с редакцией: Смолякова Екатерина Владимировна | аспирант отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 89167378697. E-mail: smolyakovak@mail.ru |

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) все чаще сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) встречаются с бронхообструктивной патологией, и в частности с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА) [1].

Одним из наиболее частых сочетаний ССЗ и бронхо-легочной патологии является сочетание артериальной гипертонии (АГ) и ХОБЛ [2, 3, 4]. По данным ряда авторов, это сочетание встречается в 13-62% случаев [3, 5, 6]. При этом, в качестве коморбидных состояний у пациентов с ХОБЛ на первом месте стоит АГ, увеличивая количество госпитализаций и смертность независимо от ХОБЛ [7]. У пациентов с БА - АГ выявляется в 34% случаев [8, 9]. Высокая частота сочетания АГ и бронхо-легочной патологии, объясняется наличием общих факторов риска, а также общих патогенетических механизмов, основным из которых рассматривают активацию системного воспалительного ответа. Воспаление занимает важную роль в патогенезе как бронхообструктивных, так и ССЗ [10, 11].

Особенности подбора терапии у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией

Наличие таких заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма [12, 13], утяжеляет течение заболеваний сердечно-сосудистой патологии, обуслов-

ливает особенности проведения комплексной терапии, ухудшает прогноз. В 2013 г. Российским медицинским обществом по артериальной гипертонии и Российским респираторным обществом были созданы одни из первых рекомендаций по диагностике и лечению лиц с АГ и ХОБЛ [14]. Наличие сочетанной патологии затрудняет и ограничивает подбор терапии, в связи с влиянием кардиологических препаратов на состояние бронхо-легочной системы и, соответственно, препараты, назначаемые по поводу бронхообструктивных заболеваний, могут влиять на течение сердечно-сосудистой патологии. Основными препаратами симпоматической терапии в лечении бронхообструктивной патологии являются бета2-агонисты, в то время как бета-адреноблокаторы (ББ) являются основными препаратами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, осуществляя свои эффекты через бета-адренорецепторы (β -АР). Эффективность указанных групп препаратов была доказана в многочисленных клинических рандомизированных исследованиях.

В своей повседневной практике врачи неоднократно сталкиваются с развитием нежелательных эффектов при назначении неселективных бета-адреноблокаторов у пациентов с сочетанной патологией, что связано с влиянием не только на бета1-адренорецепторы (β 1-АР), но и прямой блокадой бета2-адренорецепторов (β 2-АР). Среди ограничений, упоминаемых при приеме ББ, наиболее часто называют бронхообструкцию, эректильную дисфункцию и нарушение периферического кровотока. Абсолютным противопоказанием к назначению ББ является тяжелая бронхиальная астма (БА). В то же время, результаты мета-анализов показали, что применение первой

дозы высокоселективных ББ при легкой и средней степени тяжести БА вызывало небольшое снижение ОФВ1, не приводя к неблагоприятному влиянию на респираторный тракт [15, 16]. Дальнейшее лечение ББ длительностью до нескольких недель не вызывает ухудшения показателей функции внешнего дыхания и клинических проявлений БА. При этом длительное применение ББ приводит к приросту спирометрических показателей и увеличению ответа на пробу с бета-агонистом при сочетанном применении ББ и бета-агонистов, увеличивающегося по мере продолжения лечения ББ [17]. Что касается пациентов с ХОБЛ и ССЗ, то данные многочисленных исследований, проведенные у ограниченного числа больных показали, что применение селективных ББ считается безопасным, и польза от приема данной группы препаратов превышает потенциальный риск развития побочных эффектов даже у пациентов с тяжелой ХОБЛ [18].

Нельзя забывать, что кардиоселективность ББ различна, так индекс $ci/\beta 1$ к $ci/\beta 2$, характеризующий степень селективности, составляет 1,8:1 для неселективного пропранолола, 1:35 для атенолола, 1:20 для метопролола и 1:75 для бисопролола. Как правило, высокоселективные бета1-адреноблокаторы (бисопролол, метопролола сукцинат замедленного высвобождения) и ББ с вазодилатирующими свойствами (небиволол) мало влияют на показатели внешнего дыхания у пациентов с кардиореспираторной патологией [19, 20, 21, 22].

Наиболее частыми проблемами, возникающими при назначении бета2-агонистов, являются: увеличение частоты сердечных сокращений, снижение концентрации калия, нарушения ритма сердца и, соответственно, повышение риска развития инфаркта миокарда [23]. Проведенный ретроспективный анализ результатов работы Au D.H. с соавт. по оценке риска развития инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии у пациентов с ССЗ и БА показал, что при первичном использовании бета2-агонистов увеличивается число сердечно-сосудистых осложнений более чем в 7 раз [24]. Через два года Au D.H. с соавт. была проведена работа, по результатам которой отчетливо прослеживался дозозависимый риск развития ИМ и нестабильной стенокардии у пациентов с ССЗ и БА [25] при использовании бета2-агониста. Можно предположить, что причины возникновения данных нежелательных явлений были связаны со снижением чувствительности и количества $\beta 2$ -АР на фоне использования высоких доз бета2-агонистов [26] и воздействием препарата на $\beta 1$ -АР. В то же время среди многочисленных работ, посвященных изучению ХОБЛ, отсутствуют данные о таких клинических проявлениях при сочетанной патологии, а прием бета2-агонистов является ключевым в терапии больных с данной патологией. Полученные результаты, возможно, обусловлены особенностями патогенеза (различными воспалительного ответа) БА и ХОБЛ. Отмечено, что назначение бета2-агонистов у пациентов с БА приводит к увеличению выработки провоспалительных клеток.

Учитывая то, что ББ и бета2-агонисты осуществляют свой эффект посредством влияния на β -АР, важным представляется более подробное изучение изменений на рецепторном уровне, что поможет дать ответ как на механизм развития побочных эффектов, так и предсказать, и предупредить их дальнейшее развитие.

Изменения адренорецепторного аппарата под влиянием терапии

Действие бета1-адреноблокаторов и бета2-агонистов осуществляется через β -АР. Выделяют несколько видов β -АР: $\beta 1$ -АР преимущественно расположены в тканях миокарда, $\beta 2$ -АР - в гладкой мускулатуре периферических сосудов и в дыхательной системе, а также $\beta 3$ -АР, которые были выявлены в жировой ткани. Помимо расположения β -АР важную роль также играет их соотношение в разных тканях. Так по данным исследований, проведенных на экспериментальных животных (крысах), получено, что в сердце распределение $\beta 1$ -АР составляет 90%, $\beta 2$ -АР - 10%, в легких $\beta 1$ -АР - 20%, $\beta 2$ -АР - 80% [27]. Неравномерность расположения и соотношения β -АР

опосредованно может дать объяснение механизмам развития побочных эффектов, и является важной информацией, которую необходимо учитывать при назначении лекарственных препаратов, осуществляющих свой эффект, воздействуя на адренорецепторы.

Так наиболее часто упоминаемым побочным эффектом, развивающимся при приеме бета1-адреноблокатора у пациентов с кардиореспираторной патологией, является бронхоспазм. Механизм его развития может быть связан как с прямой блокадой $\beta 1$ -АР в бронхах, так и блокадой пресинаптических $\beta 2$ -АР, что ведет к повышению выделения нейромедиатора ацетилхолина в синапсе. Ацетилхолин за счет воздействуя на постсинаптические М3-холинорецепторы (располагающиеся на гладких мышцах) приводит к повышению внутриклеточного Ca^{2+} и, как следствие, к развитию спазма гладких мышц средних и мелких бронхов. Данные изменения были подробно изучены при БА, где в связи с нарушением функционирования пресинаптических М2-холинорецепторов (работающих по механизму обратного действия) уровень ацетилхолина в синапсе бесконтрольно увеличивается [28]. При ХОБЛ данных изменений выявлено не было. Ухудшение вентиляции легких клинически проявляется усилением одышки, учащением дыхания, что может привести к гипоксемии. Селективные бета1-адреноблокаторы имеют большее сродство к $\beta 1$ -АР, поэтому реже и в меньшей степени вызывают побочные эффекты со стороны бронхолегочной системы. Однако, не следует забывать, что степень селективности разных бета1-адреноблокаторов различна, она всегда существенно уменьшается с увеличением дозы препарата [29].

Кроме того, эффекты при длительном назначении ББ принципиально отличаются от тех, что мы наблюдаем при его коротком применении. Что используется, например, при лечении сердечной недостаточности и проявляется в виде повышения сократительной функции сердца, повышения толерантности к физической нагрузке. Этот эффект развивается за счет увеличения количества (экспрессии) β -АР на поверхности клеточной мембраны [30, 31].

Как было упомянуто ранее, использование бронходилатирующих препаратов может сопровождаться развитием побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Можно предположить, что причины возникновения нежелательных явлений на фоне приема бета2-агонистов связаны с развивающимся снижением чувствительности и количества адренорецепторов. Так, после интенсивной стимуляции $\beta 2$ -АР бета2-агонистом (1) происходит фосфорилирование рецептора (2) и соединение его с белком бета-аррестином (3), после чего адренорецептор теряет способность взаимодействовать с лигандом (препаратом). Этот процесс получил название десенситизация (торможение передачи сигнала) [26]. Далее комплекс, состоящий из адренорецептора и бета-аррестина, поглощается клеткой путем эндоцитоза (интернализация рецепторов - снижение числа рецепторов на поверхности клеточной мембраны) с образованием эндосомы (4-5). После чего наблюдается либо рецикл рецептора со встраиванием его в клеточную мембрану (6), либо

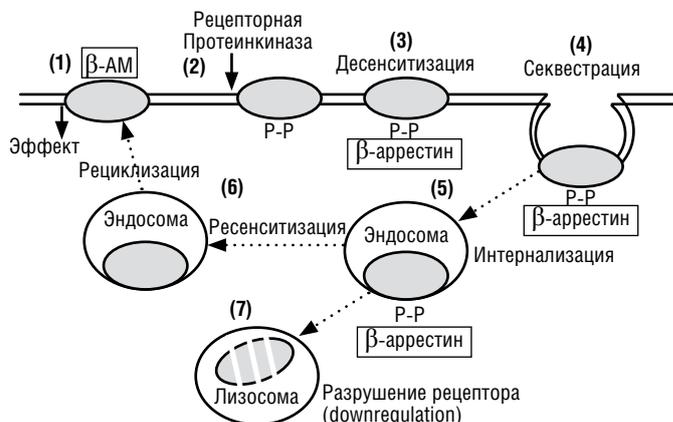


Рисунок 1. Десенситизация и down-regulation β -адренорецепторов [33]

его деградация в лизосомах (7). Все это приводит к ослабеванию или прекращению клеточного ответа [32] (рисунок 1).

На прохождение полного цикла синтеза β -АР требуется определенное время, а именно: если после прекращения стимуляции разрушения рецептора не произошло, то в течение нескольких часов может произойти восстановление плотности и активности адrenoцептора, однако, при формировании лизосомы и деградации рецептора для синтеза новых β -АР может потребоваться и нескольких суток [34]. Поэтому в условиях сниженного числа β 2-АР на поверхности клеточной мембраны, увеличивается количество несвязанного препарата, который может взаимодействовать с β 1-АР, в связи с их высокой гомологией строения адренергических рецепторов (примерно 50%) и расположением самих бета-адrenoцепторов. Что и приводит к развитию нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Стоит отметить, что изменение рецепторной активности наблюдается не только под воздействием назначаемых групп препаратов, наличие у пациентов исходно сердечно-сосудистой и сопутствующей бронхолегочной патологии ассоциировано с повышенным фоном активности рецепторов. Так наличие у пациентов желудочковой экстрасистолии и артериальной гипертензии сопровождается повышением экспрессии β 2-адrenoцепторов на лимфоцитах периферической крови [35]. В то время как у пациентов имеющих сердечную недостаточность отмечается снижение плотности связывания β 2-адrenoцепторов [36]. Противоречивые данные были получены при обследовании пациентов с бронхолегочной патологией.

Методы, применяемые для оценки характеристик адrenoцепторного аппарата

Приведенные выше данные показывают необходимость объективной оценки характеристик адrenoцепторного аппарата. В последнее время был разработан ряд как прямых (оценка изменения аффинности, экспрессии рецепторов), так и косвенных методов (оценка изменения вторичных мессенджеров) для определения рецепторной активности бета-адrenoцепторов. Но, к сожалению, они мало применимы в практической медицине.

Наиболее высокой чувствительностью и специфичностью среди косвенных методов обладают иммуноблоттинг (Вестерн-блоттинг) и полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ). Недостатком же этих методов является то, что при проведении ПЦР-РВ мы можем получить информацию только об уровне экспрессии генов бета-адrenoцепторов в исследуемых клетках [37], а при Вестерн-блоттинге – об уровне трансляции гена (о плотности адrenoцепторов на внешней поверхности клетки) [38]. Собственно, рецепторную активность бета-адrenoцепторов, т.е. связывание ими специфических лигандов, этими методами измерить невозможно.

Безусловно важным параметром является определение количества β 1- и β 2-АР на поверхности клеток – плотности адrenoцепторов. Методами, позволяющими измерить плотность β -АР является иммуноферментный анализ (ИФА) и проточная цитофлуориметрия. Они основаны на реакции «антиген-антитело» [39, 40]. Для ИФА используют конъюгат с ферментами, а для цитофлуориметрии – антитела, меченные флуоресцентным красителем. Однако стоит отметить, что методы не обладают достаточной чувствительностью, с их помощью невозможно проследить влияние препаратов на адrenoцепторный аппарат.

Посредниками при передаче сигнала от препаратов, воздействующих на β -АР, являются Gs-белки (стимулирующие), которые приводят к активации аденилатциклазы и повышению уровня циклического АМР. Поэтому одним из непрямых методов оценки экспрессии β -АР служит определение изменений состояния вторичных мессенджеров: уровня циклического АМР и активности протеинкиназы А. Однако, данный метод дает лишь косвенную информацию о рецепторной активности лимфоцитов, требуя значительного количества крови для анализа [41, 42].

К прямым методом относится радиолигандный анализ. Данный метод является наиболее точным для определения

количества (экспрессии) на клеточной мембране и сродства (аффинности) к лигандам β -АР. Традиционный радиолигандный анализ рецепторов заключается в определении зависимости количества, связанного рецептором лиганда, меченого радиоактивным [125 I]йодоцианоиндололом или [3 H]дигидроальпренололом, от концентрации свободного лиганда в растворе. При разделении связанного и свободного лиганда существует проблема неспецифического связывания лиганда на неспецифических центрах (мембранные липиды, белки). Для определения неспецифического связывания добавляют избыток немеченого лиганда, и при построении графика наблюдают не плато концентрации насыщения, а линейную зависимость от общей концентрации лиганда. В свою очередь специфическое связывание рассчитывается по разности общего и неспецифического связывания, на основании полученных данных строится график Скэтчарда, с использованием коэффициента линейной регрессии. График Скэтчарда, построенный на основании экспериментальных данных, позволяет определить количество рецепторов и их сродство к данному лиганду [43]. Однако этот вариант радиолигандного метода является трудоемким, дорогостоящим и требует забора большого объема крови, особенно при исследовании влияния препаратов, воздействующих на β -АР. И применение его в условиях реальной клинической практике маловероятно.

Новый модифицированный радиолигандный метод определения активности связывания бета-адrenoцепторов

Существующие до недавнего времени методы исследования β -АР имели свои ограничения для использования в широкой клинической практике. Требовался простой и легко применимый в реальной практике метод, который бы давал клиническую релевантную информацию. В связи с чем был разработан и апробирован модифицированный радиолигандный метод определения активности связывания β -АР Т-лимфоцитов человека с использованием [125 I] цианоиндолола. Под активностью связывания β -АР понимается способность рецептора связывать регистрируемое количество меченого лиганда в строго определенных условиях, выраженное в имп./мин на 10⁶ клеток [44]. Радиолигандный метод позволяет определить активность связывания β -АР на поверхности Т-лимфоцитов периферической крови и оценить динамику активности связывания адrenoцепторов под влиянием препаратов, воздействующих на β -АР. При проведении этого анализа был выявлен широкий разброс показателей активности связывания β -АР у здоровых добровольцев. В связи с этим клиническое значение могут иметь не абсолютные показатели активности связывания адrenoцепторов (показатели «нормы»), а динамические изменения полученных значений под действием препаратов, влияющих на β -АР. Анализ проводится на Т-лимфоцитах периферической крови ввиду возможности экстраполировать количественные характеристики β -АР лимфоцитарного звена на миокард и легкие. В ранее проведенных исследованиях было продемонстрировано снижение β -АР в легких и сердце под действием бета-агонистов, что соответствует изменениям, происходящим в циркулирующих мононуклеарных лейкоцитах [45, 46]. Стоит также отметить доступность этого клинического материала. Дополнительным преимуществом разработанного метода над классической радиолигандной методикой является снижение на порядок необходимого для анализа объема крови – не более 10–15 мл [47].

Важным фактом явилось то, что как между здоровыми добровольцами и пациентами с кардиореспираторной патологией, так и под влиянием препаратов, воздействующих на β 1, β 2-АР имеется разнонаправленная динамика активности бета-адrenoцепторов [44]. Так у здоровых добровольцев под действием бета2-агониста происходит снижение активности связывания, что возможно объясняется эффектом десенситизация, а у пациентов с АГ и БА – повышение и восстановление до исходного уровня через 2 часа в обоих случаях. Интересные данные были получены у пациентов с АГ и БА после назначения им разных доз селективного бета1-блокатора (биспролола). При назна-

чении пациентам 2,5 мг/сут препарата отмечалось снижение активности связывания β_2 -АР и его повышение на фоне приема бета2-агониста. Это может быть объяснено данными ряда проведенных работ, где было показано повышение плотности адrenoцепторов на поверхности клетки после приема ББ [48]. Однако проводились работы, которые проверяют эти данные [49], что соответствует изменениям при приеме средней дозы бисопролола: при назначении 5 мг/сут изменений активности не происходило, а прием бета2-агониста приводил к снижению активности. Основываясь на этих результатах, можно предположить, что активность β_2 -АР зависит от дозы селективного бета1-блокатора. Полученные данные, несомненно, должны учитываться при назначении начальной дозы препарата у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией.

Использование данного метода поможет изучить зависимость клинических и рецепторных изменений у пациента, дать дополнительную информацию, которая, возможно, позволит уточнить подходы к терапии кардиореспираторной патологии. Проведение дополнительных клинических исследований модифицированного радиолигандного метода определения активности связывания β -АР в будущем позволит выработать диагностические критерии по выявлению пациентов с высоким риском развития побочных эффектов в ответ на применение бета1-блокаторов и бета2-агонистов.

Заключение

В условиях высокой распространенности кардиореспираторной патологии в своей повседневной практике врачи сталкиваются с трудностями при назначении сочетанной терапии бета1-адреноблокаторами и бета2-агонистами, осуществляющими свой эффект через β -АР. Причиной тому служит отсутствие абсолютной селективности действия препаратов и формирование побочных эффектов на фоне их приема, что обусловлено наличием как β_1 -АР, так и β_2 -АР, хотя и в разном соотношении, во всех органах кардиореспираторной системы. Это еще раз подчеркивает актуальность оценки рецепторного звена у пациентов с кардиореспираторной патологией.

Существующие до настоящего времени молекулярно-биологические методы исследования β -АР дают возможность оценить количественные характеристики адrenoцепторов. В частности: ПЦР-РВ дает информацию об уровне транскрипции генов β -АР, Вестерн-блотинг – об их уровне трансляции; ИФА и цитофлуориметрия определяют наличие АР на внешней поверхности клеток. Радиолигандный анализ позволяет определить плотность АР на внешней поверхности клеток и их сродство к лигандам. Определение уровня вторичных мессенджеров, циклического АМР дают информацию об эффективности и интенсивности рецепторного ответа. Однако, все эти методы имеют значительные ограничения для использования в повседневной клинической практике (малая воспроизводимость, невалидизированность, трудоёмкость, забор большого объема крови, дороговизна) и не являются методами медицинского анализа. Для устранения этих недостатков был разработан новый модифицированный радиолигандный метод, который позволяет оценить активность связывания β -АР с лигандом в строго определенных условиях. Эта модификация позволяет оценить динамику активности связывания адrenoцепторов под влиянием препаратов, воздействующих на β -АР. Таким образом, данные, полученные при помощи модифицированного радиолигандного метода определения активности связывания β -АР, помогут изучить зависимость клинических и рецепторных изменений у пациента. Это даст дополнительную информацию, которая позволит глубже понять патогенез кардиореспираторной патологии и разработать на этой основе оптимизированные подходы к лечению пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 World Health Organization 2011. Reprinted 2011. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010. Geneva, 201.

2. Чазова И. Е. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких [Текст] // *Consilium medicum*. – 2006. – Т. 8, № 5. – С. 21–25. Chazova I.E. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease [Text] // *Consilium medicum*. – 2006. – Т. 8, № 5. – С. 21–25.
3. Ратова Л.Г., Зыков К.А., Долгушева Ю.А. и соавт. Артериальная гипертония и бронхообструктивная патология – особенности клинической картины. Системные гипертензии 2012;9(1):54-59. Ratova L.G., Zykov K.A., Dolgusheva Yu.A. Et al. Arterial hypertension and bronchoobstructive pathology - features of the clinical picture. *Sistemnyye gigipertenzii* 2012; 9(1):54-59.
4. Кароли Н.А., Ребров А.П. Артериальная гипертония у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Клиницист. 2011; 2: 20-30. Karoli N.A., Rebrov A.P. ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. *The Clinician*. 2011;5(2):20-30. (In Russ.) DOI:10.17650/1818-8338-2011-2-20-30
5. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A. et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32(4), 962-969.
6. Curkendall S.M., Deluise C., Jones J.K. et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann. Epidemiol.* 2006; 16(1):63-70.
7. Perera P.N., Armstrong E.P., Sherrill D.L., Skrepnek G.H. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality. *COPD* 2012; 9(2):131-41.
8. Sin D.D., Wu L., Man S.F.P. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: A population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127(6): 1952-9.
9. Кароли Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция у больных бронхиальной астмой с хроническим легочным сердцем. *Российский медицинский журнал*. – 2002. – N 4. – С. 22-25. Karoli N.A., Rebrov A.P. Endothelial dysfunction in patients with bronchial asthma with a chronic pulmonary heart. *Russian medical journal*. – 2002. – N 4. – С. 22-25.
10. Repin, J. E. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease / J. E. Repine, A. Bast, I. Lankhorst // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – 156. – P. 341–357.
11. Danesh, J. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease / J. Danesh, J. G. Wheeler, G. M. Hirschfield, S. Eda, G. Eiriksdottir, A. Rumley, G. D. Lowe, M. B. Pepys, V. Gudnason // *N Engl J Med.* – 2004. – 350. – P. 1387–1397.
12. Respiratory symptoms and long-term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men. A. Rosengren and L. Wilhelmsen. *International Epidemiological Association 1998 Primed In Great Britain Inematwnal Journal of Epidemiology* 1998,27962-9.
13. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] // *Пульмонология*. – 2008. – № 2. – С. 5–14. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease and concomitant diseases [Text] // *Pulmonology* – 2008. – № 2. – С. 5–14.
14. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких. (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии Российского респираторного общества) №01 2013 // Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А., Ратова Л.Г. The diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive inflammatory pulmonary diseases (Guidelines of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the Russian Respiratory Society) №01 2013 I.E.Chazova, Chairperson (Moscow), A.G.Chuchalin, Chairperson (Moscow), K.A.Zykov (Moscow), L.G.Ratova (Moscow).
15. Salpeter, S. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease / S. Salpeter, T. Ormiston, E. Salpeter // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2002. – Issue 4. – Art. No. : CD002992. DOI:10.1002/14651858.CD002992.
16. Salpeter, S. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease / S. Salpeter, T. Ormiston, E. Salpeter, P. Poole, C. Cates // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*.

- 2002. – Issue 1. – Art. No. : CD003566. DOI 10.1002/14651858.CD003566.
17. Cardioselective beta-blockers in Patients with Reactive Airway Disease: A Meta-Analysis / R. Shelley, M.D. Salpeter, M. Thomas et al. // *PhD.* - 2002.
 18. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких. Пересмотр 2014 г. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revision 2014.*
 19. Statsenko, M. E. Efficacy and safety of bisoprolol in hypertensive patients with cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease / M. E. Statsenko, M. V. Derevianchenko, M. V. Chernicov, Iu. E. Lopushkova // *Kardiologiya.* – 2014. – 54. – P. 48–54.
 20. Lozano R. et al. // *Lancet.* 2012. V. 380. P. 2095.
 21. Camsari, A. Metoprolol, a beta-1 selective blocker, can be used safely in coronary artery disease patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Camsari, S. Arian, C. Avan, D. Kaya, H. Pekdemir, D. Cicek, A. Kiykim, K. Sezer, N. Akkus, M. Alkan, S. Aydogdu // *Heart & Vessels.* – 2003. – Vol. 18, № 4. – P. 188–192.
 22. Симонова Ж.Г. Оценка безопасности применения кардиоселективного β-блокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом / Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К. // *Бюллетень СО РАМН.* – 2003. – № 3(109). – С. 36–41. Simonova Zh.G. Evaluation of the safety of the use of cardioselective beta-blocker nebivolol in the complex therapy of patients with ischemic heart disease with concomitant chronic obstructive bronchitis / Simonova Zh.G., Tarlovskaya E.I., Tarlovskiy A.K. // *Bulletin SO RAMN.*
 23. Salpeter S.R. // *Drugs Aging.* 2004. V. 21. P. 405.
 24. Au D.H., Lemaitre R.N., Curtis J.R. et al. The Risk of Myocardial Infarction Associated with Inhaled β-Adrenoceptor Agonists. *Amer.J.Respir.Crit.Care Med.* 2000;161: 827-830.
 25. Au DH1, Curtis JR, Every NR, McDonell MB, Fihn SD. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest.* 2002 Mar;121(3):846-51.
 26. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. β-Adrenoceptor regulation and functional responses in the guinea-pig following chronic administration of the long-acting β2-adrenoceptor agonist formoterol. June 1995, Volume 351, Issue 6, pp 576–588.
 27. Selective survival of beta 1-adenergic receptors in rat cerebellum following neonatal x-irradiation / K.P. Minneman, R.N. Pittman, H.H. Yeh et al. // *Brain Res.* – 1981. – v.209(1). – p.25-34.
 28. Fryer A.D., Wills-Karp M. Dysfunction of M2-muscarinic receptors in pulmonary parasympathetic nerves after antigen challenge. *J Appl Physiol.* 1991; 71: 2255-2261.
 29. Bopindolol, pindolol, and atenolol in patients with chronic obstructive lung disease. Schiess W., Dorow P. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986; 8 Suppl 6:S30-3.
 30. Engelmeter, R.S. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in 176 patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / R.S. Engelmeter, J.B. O'Connell, K. Walsh // *Circulation.* – 1985. – v.72. – p.536-546.
 31. Парфенова Е. В., Красникова Т. Л., Арипова Н. А. и др. Влияние монотерапии обзиданом на β2- адренорецепторную аденилатциклазную систему лимфоцитов больных гипертензивной болезнью // *Терапевтический архив.* — 1993. — Т. 65, № 4. — С. 49–52. Parfenova E.V., Krasnikova T.L., Aripova N.A., et al. Effect of ozidan monotherapy on β2-adrenergic receptor adenylate cyclase system of lymphocytes in patients with essential hypertension // *Therapeutic archive.* — 1993. — Т. 65, № 4. — С. 49–52.
 32. R.J. Hormones, receptors and cyclic AMP: their role in target cell refractoriness / R.J. Lefkowitz, M.R. Wessels, J.M. Stadel // *Curr. TopCellRegul.* -1980. - №17. - P.205-230.
 33. Майский В.В. Элементарная фармакология. Центр развития межсекторальных программ, 2008. - 544с. Maysky V.V. Elementary pharmacology. Center for the Development of Intersectoral Programs, 2008. - 544с.
 34. Harden, T.K. Catecholamine – induced alternation in sedimentation behavior of membrane – bound beta-adrenergic receptors / T.K. Harden, C.U. Cottan, G.L. Waldo // *Science* – 1980 – v.210 – p.441-443.
 35. Красникова Т.Л., Юркова В.Б., Кузьмина М.М. // *Кардиология.* 1989. № 7. С. 25–29. Krasnikova TL, Yurkova VB, Kuzmina M.M. // *Cardiology.* 1989. № 7.
 36. Qing F., Rahman S.U., Rhodes C.G., Hayes M.J., Sriskandan S., Ind P.W., Jones T., Hughes J.M. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1997. V. 155(3). P. 1130–11304.
 37. β1-Adrenoceptor autoantibodies from DCM patients enhance the proliferation of T lymphocytes through the β1-AR/cAMP/PKA and p38 MAPK pathways / Y. Du, L. Yan, J. Wang et al. // *PLoS One.* – 2012. – v.12. – e52911.
 38. Desensitization of the pulmonary adenylyl cyclase system: a cause of airway hyperresponsiveness in congestive heart failure? / M.M. Borst Beuthien, C. Schwencke, P. LaRosée et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 1999. – v.34(3). – p.848-856.
 39. β1-Adrenoceptor autoantibodies from DCM patients enhance the proliferation of T lymphocytes through the β1-AR/cAMP/PKA and p38 MAPK pathways / Y. Du, L. Yan, J. Wang et al. // *PLoS One.* – 2012. – v.12. – e52911.
 40. Flow cytometric analysis of ligand-receptor interactions and molecular assemblies / L.A. Sklar, B.S. Edwards, S.W. Graves et al. // *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* – 2002. – v.31. – p. 97-119.
 41. Иродова Н.Л., Красникова Т.Л., Масенко В.П. и др. Концентрация катехоламинов в плазме крови и зависимый от β2-адренорецепторов синтез цАМФ в лимфоцитах больных первичной легочной гипертензией // *Терапевтический архив.* - 2002. - №6. - С.55-59. Irodova N.L., Krasnikova T.L., Masenko V.P. et al. Concentration of catecholamines in blood plasma and β2-adrenoceptor-dependent cAMP synthesis in lymphocytes of patients with primary pulmonary hypertension // *Therapeutic archive.* - 2002. - №6. - P.55-59.
 42. Beta2-adrenergic receptor signaling in CD4+ Foxp3+ regulatory T cells enhances their suppressive function in a PKA-dependent manner / M.G. Guerreschi, L.P. Araujo, J.T. Maricato et al. // *Eur. J. Immunol.* - 2013. - V.43. - P. 1001–1012.
 43. Красникова Т.Л., Коричнева И.Л., Радюхин В.А. 1989. Зависимость кинетических констант β2-адренорецепторов интактных лимфоцитов человека от природы применяемых лигандов. *Биохимия.* 54, 235–243. Krasnikova T.L., Korichneva I.L., Radyukhin V.A. 1989. Dependence of the kinetic constants of β2-adrenoceptors of intact human lymphocytes on the nature of the ligands used. *Biochemistry.* 54, 235-243.
 44. Агапова О.Ю. Характеристика активности β-адренорецепторов при применении специфических агонистов и антагонистов у пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией: Дис. канд. мед. наук: Агапова О.Ю. -2016.
 45. Hayes M.J., Qing F., Rhodes C.G., Rahman S.U., Ind P.W., Sriskandan S., Jones T., Hughes J.M. 1996. In vivo quantification of human pulmonary beta-adrenoceptors: effect of beta-agonist therapy. *Am. J. Respir. Crit. CareMed.* 154, 1277–1283.
 46. Maisel A.S., Ziegler M.G., Carter S., Insel P.A., Motulsky H.J. 1988. In vivo regulation of beta-adrenergic receptors on mononuclear leukocytes and heart. Assessment of receptor compartmentation after agonist infusion and acute aortic constriction in guinea pigs. *J. Clin. Invest.* 82, 2038–2044.
 47. Агапова О.Ю., Скоблов Ю. С., Зыков К.А., Рвачева А.В., Бейлина В.Б., Масенко В.П., Чазова И.Е. 2015. Радиолигандный метод оценки рецепторной активности β-адренорецепторов Т-лимфоцитов человека. *Биоорганическая химия.* 41, 592–598. Radioligand method of assessment of human T-lymphocytes' β-adrenoceptors activity. Agapova O.Y., Zykov K.A., Rvacheva A.V., Beilina V.B., Skoblov Y.S., Masenko V.P., Chazova I.E. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 2015. T. 41. № 5. С. 529-535.
 48. Elevation of Beta-Adrenergic Receptor Density in Human Lymphocytes After Propranolol Administration. RD Aarons et al. *J Clin Invest* 65 (5), 949-957. 5 1980.
 49. Lacasa, D. Comparison of changes in the characteristics lymphocytes during and after chronic administration of pindolol and propranolol / D. Lacasa, B. Agli, A. Leneveu // *Eur O Clin Pharmacol.* – 1984. – v.125. – p.7-12.

ОПТИМИЗАЦИЯ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ: РОЛЬ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ И ЭХОКАРДИОГРАФИИ

Каштанова С.Ю., Миронова Н.А., Гупало Е.М., Долгополова В.В., Саидова М.А., Голицын С.П.

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

OPTIMIZATION OF PATIENTS SELECTION FOR PERFORMING CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY: THE ROLE OF ELECTROCARDIOGRAPHY AND ECHOCARDIOGRAPHY

Kashtanova S. Yu., Mironova N. A., Gupalo E. M., Dolgopolova V. V., Saidova M.A., Golitsyn S.P.

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре освещены современные электрокардиографические критерии блокады левой ножки пучка Гиса, а также особенности распространения возбуждения по миокарду желудочков. Подробно рассмотрены патофизиологические аспекты формирования механической диссинхронии миокарда и возможности ее оценки с помощью различных эхокардиографических методов. Проанализированы наиболее значимые исследования применения критериев механической диссинхронии миокарда при отборе пациентов для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сердечная ресинхронизирующая терапия, блокада левой ножки пучка Гиса, эхокардиография, диссинхрония

SUMMARY

This review highlights modern electrocardiographic criteria of complete left bundle branch block and features of excitement propagation through myocardium. Pathophysiological aspects of myocardium mechanical dyssynchrony formation and possibilities of its assessment by means of various echocardiographic techniques are considered in detail. This review focuses on the most significant data concerning the possibility of applying criteria of myocardium mechanical dyssynchrony for patient selection for cardiac resynchronization therapy.

Keywords: chronic heart failure cardiac resynchronization therapy, left bundle branch block, echocardiography, dyssynchrony

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Миронова
Наталья Александровна**

к.м.н., с.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.

**Гупало
Елена Михайловна**

к.м.н., м.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.

**Долгополова
Валентина Владимировна**

ординатор отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.

**Саидова
Марина Абдулатиповна**

д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.

**Голицын
Сергей Павлович**

д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.

**Ответственный за связь
с редакцией: Каштанова
Светлана Юрьевна**

аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел: 8-495-414-66-19. E-mail: sv.kashtanova88@gmail.com

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает одну из лидирующих позиций по распространенности среди пациентов кардиологического профиля. У трети пациентов с сердечной недостаточностью на электрокардиограмме (ЭКГ) регистрируются различные нарушения проводимости сердца. У каждого четвертого больного ХСН на ЭКГ определяется блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) [1], при том, что частота ее выявления в общей популяции значительно ниже. Она не превышает 0,6% у людей старше 40 лет и увеличивается с возрастом, достигая 17% к 80 годам [2]. Анализ ряда исследований показал, что среди больных с ХСН II-IVФК расширение комплекса QRS >120мс ассоциировано с более тяжелым клиническим течением ХСН и является предиктором возрастающего общего риска смерти, так и риска внезапной сердечной смерти [3,4,5]. Так, по данным Фремингемского исследования у пациентов с БЛНПГ клинические признаки сердечной недостаточности развиваются в 7 раз чаще, чем среди прочих лиц. По данным этого же исследования от момента выявления изменений на ЭКГ, соответствующих БЛНПГ, до появления клинических проявлений недостаточности кровообращения в среднем проходит 3,3 года [1]. Одна из причин заключается в том, что в условиях блокады внутрижелудочкового проведения нарушается последовательность и увеличивается общее время активации миокарда желудочков (электрическая диссинхрония), что, в свою очередь, ведет к существенному запаздыванию сокращения части миокарда (механическая диссинхрония) и, как следствие, к снижению эффективности его сокращения. Преодоление этого феномена стало возможным благодаря внедрению в широкую клиническую практику сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), в основе которой лежит устранение электрической диссинхронии и связанной с ней механической диссинхронии миокарда посредством имплантации бивентрикулярного электрокардиостимулятора (БВЭС) [6,7]. Об эффективности СРТ в лечении пациентов с ХСН свидетельствуют многочисленные клинические исследования. В мета-анализе, опубликованном в 2004г., было показано, что применение СРТ на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) при сравнении с такой же терапией без имплантации БВЭС достоверно увеличивает фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и улучшает качество жизни пациентов с ХСН, а также уменьшает общее количество случаев смерти и количество госпитализаций из-за декомпенсации сердечной недостаточности на 21% и 32% соответственно [8]. А проведение СРТ с применением устройств, наделенных дополнительной функцией имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), уменьшает относительный риск смерти на 17% по сравнению с теми пациентами, которым был имплантирован двухкамерный ИКД без функции бивентрикулярной стимуляции [7,9]. Несомненно то, что применение СРТ на фоне ОМТ существенно повышает эффективность лечения ХСН. Однако, имеющийся опыт показывает, что у значительного количества пациентов (до 30-40%) не наблюдается улучшения состояния. Понятно, что ввиду высокой стоимости имплантируемых устройств для проведения СРТ требуется совершенствование критериев отбора больных, нуждающихся в таком лечении.

Исследователями неоднократно предпринимались попытки объяснить взаимосвязь полной БЛНПГ с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХСН. Данные эпи- и эндокардиального картирования указывают на то, что у пациентов с полной БЛНПГ измененная последовательность активации сегментов левого желудочка (ЛЖ) завершается наиболее поздним возбуждением заднебоковой стенки ЛЖ.

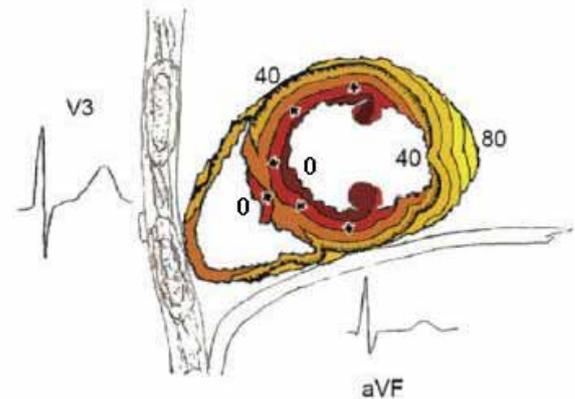
В норме (рис. 1А) распространение возбуждения происходит по ножкам пучка Гиса и интактным волокнам Пуркинью. Активация правого желудочка (ПЖ) и ЛЖ начинается практически одновременно. Правая ножка пучка Гиса обеспечивает проведение импульса по правой стороне межжелудочковой перегородки (МЖП) к миокарду ПЖ. Левая ножка пучка Гиса (ЛНПГ) располагается по субэндокардиальной поверхности левой половины МЖП и через 1—3 см от своего начала делится на две ветви. Задняя ветвь ЛНПГ обеспечивает проведение импульса в субэндокардиальных отделах базальной и диафрагмальной областей левого желудочка. По передней ветви ЛНПГ импульс распространяется по передней субэндокардиальной поверхности левого

желудочка [10].

При блокаде проведения по ЛНПГ распространение волны деполяризации происходит через МЖП от эндокарда ПЖ к эндокарду ЛЖ, при этом время такого транссептального проведения превышает 40 мс. Столь продолжительный временной интервал указывает на межклеточное распространение возбуждения по рабочему миокарду МЖП, а не через систему волокон Пуркинью, обеспечивающих проведение в нормальных условиях за 20мс.

Участок наиболее ранней активации эндокарда ЛЖ при наличии БЛНПГ чаще всего расположен в среднем или верхушечном сегменте МЖП (рис. 1В). Далее электрический импульс достигает латеральных и задне-латеральных отделов ЛЖ, распространяясь сверху вниз за счет наличия локального блока проведения (участка электрически невозбудимого миокарда, параллельного МЖП и направленного от основания ЛЖ к верхушке), огибая верхушку ЛЖ, и завершается в базально-боковых или задне-боковых отделах ЛЖ, в анатомической близости от кольца митрального клапана. Таким образом, фронт волны распространения возбуждения по миокарду ЛЖ при БЛНПГ приобретает так называемую U-образную форму. При этом продолжительность эндокардиальной активации ЛЖ увеличивается с 50-80мс, в норме, до 150 мс [11,12,13,14], что проявляется на ЭКГ расширенным и измененным по форме комплексом QRS.

А Норма



В БЛНПГ

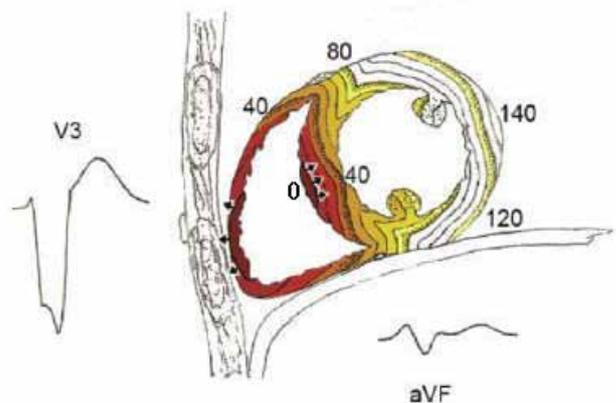


Рисунок 1. Распространение возбуждения по миокарду желудочков в норме (А) и при БЛНПГ (В). Цифрами в мс обозначены временные интервалы соответствующих изохронных линий, где «0» соответствует зона начала возбуждения, каждая линия - временному интервалу равному 10мс. В норме (А) возбуждение эндокарда ПЖ и ЛЖ начинается одновременно. При БЛНПГ (В) сначала возбуждается эндокард ПЖ, далее импульс проходит через МЖП за 40-50 мс и распространяется по эндокарду ЛЖ. Адаптировано по Strauss D.G. et al 2011 [12]

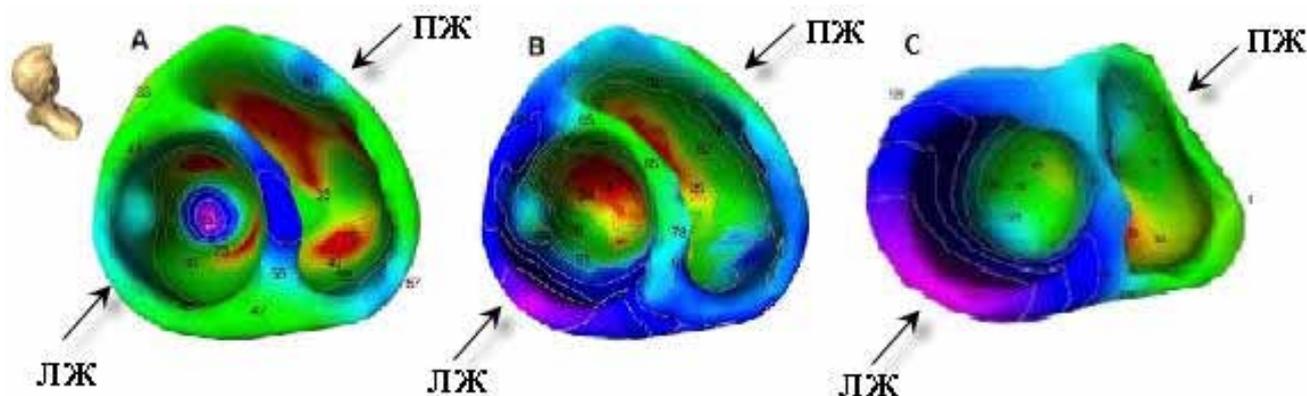


Рисунок 2. Электроанатомическая активационная карта распространения возбуждения по миокарду ЛЖ и ПЖ. А: здоровый доброволец с шириной комплекса QRS= 91мс в условиях синусового ритма; В: здоровый доброволец с шириной навязанного комплекса QRS=134 мс в условиях эндокардиальной стимуляции ПЖ; С: пациент с ХСН, БЛНПГ, с шириной комплекса QRS=185мс в условиях синусового ритма. Красным цветом обозначена область наиболее ранней активации миокарда, синим и фиолетовым цветом — область наиболее поздней активации миокарда. Адаптировано по Berger T. et al. 2011[15]

Нарушение последовательности активации миокарда ЛЖ наблюдается также и при эндокардиальной стимуляции ПЖ, когда распространение электрического импульса происходит по миокарду желудочков, а не через систему волокон Пуркинье, что приводит к замедлению процесса деполяризации. Как следствие, электрическое возбуждение и механическая активность миокарда желудочков разобщаются, ЛЖ возбуждается позже, чем ПЖ, со временем увеличивается функциональная митральная регургитация, снижается ФВ ЛЖ. Кроме того, появляется асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ, когда раньше активирующаяся МЖП становится тоньше, позднее активирующейся боковой стенки ЛЖ. Таким образом, очевидно, что эндокардиальная стимуляция ПЖ имеет схожие электромеханические характеристики с теми изменениями, которые наблюдаются при БЛНПГ (Рисунок 2), что, в свою очередь, может стать причиной развития ХСН.

Связь особенностей распространения волны деполяризации по миокарду при БЛНПГ с проявлениями сердечной недостаточности изучалась в экспериментальных моделях на животных. В частности, Liu L. и соавт. [16] использовали эхокардиографию (ЭхоКГ) в работах на собаках, у которых выполнялась радиочастотная катетерная абляция проксимального отдела левой ножки пучка Гиса. Когда на ЭКГ после абляции появлялось расширение комплекса QRS, морфологически соответствующее БЛНПГ, и наблюдалась задержка электрической активации ЛЖ, ЭхоКГ выявляла парадоксальное движение МЖП и свободной стенки ЛЖ. При этом обнаруживалось ухудшение параметров гемодинамики в виде уменьшения максимального градиента давления в ЛЖ – ЛЖ dP/dt_{max} и пульсового давления в аорте, а также увеличение конечно-диастолического давления (КДД) ЛЖ. Все это указывало на значительные нарушения насосной функции ЛЖ, сходные с теми, что наблюдаются у пациентов со спонтанной БЛНПГ. Хотя эта модель БЛНПГ не может имитировать возможные диффузные нарушения проводимости в дистальных отделах проводящей системы сердца, она подтверждает связь между БЛНПГ и развитием дисфункции ЛЖ. В этой же работе было показано, что проведение бивентрикулярной стимуляции или стимуляции только ЛЖ значительно улучшает систолическую функцию ЛЖ, вероятно, за счет коррекции электрической и механической диссинхронии [1,16,17].

Результаты исследования DAVID свидетельствуют о том, что у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ ($< 40\%$) и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) постоянная эндокардиальная стимуляция ПЖ может приводить к возрастанию частоты госпитализаций в связи с прогрессированием ХСН, а также к возрастанию случаев смерти [18]. Причем, чем выше частота базовой стимуляции и, соответственно, выше процент навязанных комплексов QRS, тем хуже прогноз. Когда доля навязанных комплексов превышает 40% , прогноз наиболее неблагоприятен [18,19]. Стоит отметить, что в рамках этой работы оценка влияния стимуляции ПЖ на частоту прогрессирования ХСН и случа-

ев смерти проводилась с участием пациентов, имевших изначально тяжелые нарушения функции ЛЖ. Динамика показателей сократимости миокарда и функционального статуса больных в условиях постоянной ЭКС не анализировалась.

О роли стимуляции ПЖ в появлении и прогрессировании ремоделирования ЛЖ можно судить по результатам, полученным в более позднем исследовании RACE [20], в которое включались пациенты с сохранной систолической функцией ЛЖ (ФВ более 45%) и брадикардией, требующей имплантации ЭКС. Всем больным был установлен трехкамерный ЭКС, обеспечивающий стимуляцию правого предсердия (ПП), ПЖ, ЛЖ. После имплантации устройства пациенты были разделены на 2 группы: группа стимуляции ПЖ и группа бивентрикулярной стимуляции. Обнаружено, что на фоне стимуляции ПЖ в течение года происходит снижение глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ в виде снижения ФВ с $61.5 \pm 6.6\%$ до $54.8 \pm 9.1\%$ и увеличение конечного-систолического объема (КСО) ЛЖ на 26% по сравнению с исходным значением. Данные показатели в условиях бивентрикулярной стимуляции не изменялись.

Снижение сократимости ЛЖ в результате нарушения последовательности активации миокарда в условиях стимуляции ПЖ было вновь продемонстрировано в недавней публикации (2016г) Kiehl E.L. и соавт. [21]. Показано, что если стимуляция ПЖ обеспечивает навязывание более 20% комплексов QRS, то у лиц с исходно нормальной функцией ЛЖ происходит снижение ФВ ЛЖ до 40% и менее. У этих же больных имплантация системы для стимуляции ЛЖ и включения БВЭКС приводит к обратному процессу, проявляющемуся возрастанием ФВ ЛЖ на 10% и уменьшением КСО ЛЖ более чем на 15% .

Таким образом, нарушение последовательности возбуждения миокарда как вследствие БЛНПГ, так в условиях постоянной стимуляции ПЖ приводит к нарушению синхронности сокращения камер сердца, что отрицательно влияет на гемодинамику и ухудшает прогноз больных с ХСН. Напротив, проведение бивентрикулярной стимуляции в значительной части случаев позволяет устранить данные изменения.

В ходе изучения последовательности распространения возбуждения по миокарду при проведении электрофизиологического исследования было показано, что у трети пациентов с расширением комплекса QRS по типу БЛНПГ время транссептального проведения и время активации ЛЖ близко к нормальному. По данным эндокардиального картирования у таких больных наблюдается не полная блокада проведения по ЛНПГ, а сочетание блокады проведения по передней ветви ЛНПГ (ПВЛНПГ) и выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ. При регистрации поверхностной ЭКГ у данной категории больных морфология комплекса QRS соответствует общепринятым диагностическим критериям полной БЛНПГ [11]. Количество таких больных сопоставимо тем количеством больных, у которых СРТ не приводит к улучшению состояния. Как известно блокада ПВЛНПГ не является основанием для проведе-

ния СРТ, а значит, требуется более тщательный отбор пациентов для имплантации БВЭКС.

Более чем десятилетний международный опыт проведения СРТ привел к накоплению данных позволяющих уточнить критерии отбора больных для проведения этого метода лечения. Одну из ключевых ролей играет ширина комплекса QRS. В 2013 году опубликован мета-анализ [22], подтвердивший, что длительность комплекса QRS более 140мс определяет достижение эффекта СРТ в отношении снижения риска смерти и такой комбинированной точки как «смерть и госпитализация из-за ХСН». Наряду с этим есть данные, обнаруживающие тенденцию отрицательного влияния СРТ на прогноз пациентов с QRS меньше 126 мс. Таким образом, пациенты с QRS 126-140 мс попадают в так называемую «серую зону», характеризующуюся спорной вероятностью достижения эффекта от проведения СРТ, и таких больных около 30-45%. Выводы этого мета-анализа были подтверждены в исследовании ECHO-CRT, показавшем, что СРТ способна увеличить риск смерти пациентов с ХСН и QRS < 130мс [22]. Наряду с шириной комплексов QRS, их морфология также принципиально важна. Очевидно, что наличие БЛНПГ имеет ключевое значение для отбора пациентов, у которых применение СРТ будет снижать риск смерти и частоту госпитализаций из-за декомпенсации ХСН. Однако, диагностические признаки полной БЛНПГ на стандартной ЭКГ в 12 отведениях не так просты в интерпретации, как может казаться на первый взгляд. В 2014г. Van Deursen С. J. и соавт. [24], проанализировали используемые в настоящее время ЭКГ-критерии постановки диагноза БЛНПГ. При этом было выделено несколько вариантов: критерии, рекомендованные Европейским Обществом Кардиологов (ESC), критерии Американской Ассоциации Сердца (AHA), критерии, предложенные Strauss D.G. и соавт, а также использованные в исследовании MADIT-CRT. Как видно из таблицы 1, во всех вариантах совпадает только одна позиция: морфология желудочкового комплекса по типу QS или rS в отведении V1.

Таблица 1. Варианты ЭКГ-критериев БЛНПГ. Адаптировано по Van Deursen С. J. et al. 2014 [24]

| Параметр | ESC | AHA | Strauss | MADIT-CRT |
|--|-----|-----|----------------|-----------|
| Длительность QRS ≥ | 120 | 120 | ♀ 130 ♂ 140 | 130 |
| QS или rS в V1 | Да | Да | Да | Да |
| Положительный зубец Т в V1 | Да | Нет | Нет | Нет |
| Нормальное ВВО ¹ R в V1-V2 | Нет | Да | Нет | Нет |
| ВВО R в V5 ≥ 60мс | Нет | Да | Нет | Нет |
| ВВО R в V6 ≥ 60мм | Да | Да | Нет | Нет |
| ВВО R в I ≥ 60мс | Да | Нет | Нет | Нет |
| Зазубренный/уплощенный R в I, aVL, V5-V6 | Нет | Да | Нет | Нет |
| Зазубрина в середине QRS в двух отведениях из V1, V2, V5, V6, I, aVL | Нет | Нет | Да | Нет |
| Допущение варианта R/S в V5-V6 | Нет | Да | Да | Да |
| Отсутствие q в V5-V6 | Нет | Да | Нет | Да |
| Отсутствие q в I отв. | Нет | Да | Нет | Нет |
| QS с положительным зубцом Т в aVR | Да | Нет | Нет | Нет |
| Дискордантный зубец Т | Да | Да | Нет | Нет |

¹ВВО- время внутреннего отклонения (мс).

На основании данных 95 больных с имплантированными БВЭКС авторы рассчитали чувствительность и специфичность предсказания положительного результата СРТ. В качестве последнего был избран такой признак обратного ремоделирования миокарда ЛЖ, как уменьшение КСО ЛЖ (по данным Эхо-КГ) не менее, чем на 15% в течение 6 месяцев терапии. Наилучшее сочетание чувствительности и специфичности продемонстрировали критерии, предложенные в работе Strauss D.G. и соавт. [24].

Как видно из таблицы 1, Strauss D.G. и соавт. предлагают использовать наиболее жесткие критерии ЭКГ-диагностики БЛНПГ, а именно: 1) ширина комплекса QRS должна быть ≥140 мс у мужчин и ≥130 мс у женщин; 2) морфология желудочкового комплекса должна соответствовать типу QS или r(малая)S в отведениях V1 и V2; 3) обязательно наличие зазубрины R волны с формированием двух пиков хотя бы в двух отведениях из V1, V2, V5, V6, I, aVL. Последнему признаку авторы придают особое значение, так как, по их мнению, первый пик комплекса QRS образуется за счет распространения волны деполяризации через МЖП до эндокарда ЛЖ, а второй — формируется, когда волна деполяризации достигает эпикарда заднебоковой стенки ЛЖ. Именно этот феномен отражает нарушение последовательности охвата волной возбуждения миокарда ЛЖ вследствие БЛНПГ.

Необходимо отметить, что выделение диагностических критериев БЛНПГ, предложенных Strauss D.G. и соавт., как фактора успеха СРТ, явилось результатом ретроспективного анализа данных. В 2016г. появилась публикация Tian Y. и соавт. [25], свидетельствующая о том, что анализ исходной морфологии комплекса QRS позволяет прогнозировать обратное ремоделирование миокарда ЛЖ после имплантации БВЭКС. Это исследование включило 58 пациентов, имеющих показания к СРТ. При ширине комплексов QRS, превышающей 130 мс во всех случаях, пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от морфологии желудочковых комплексов. Первая группа была обозначена авторами как «типичная» БЛНПГ. В этой группе (n=22) во всех случаях в соответствии с критериями Strauss S. на ЭКГ регистрировалось расщепление зубца R в двух из следующих отведений: I, aVL, V1, V2, V5, V6. Вторая группа (n=17) была обозначена как «нетипичная» БЛНПГ. У этих больных расщепление зубца R с формированием двух пиков регистрировалось лишь в одном из перечисленных ранее отведений или отсутствовало совсем. В третью группу (n=19) вошли пациенты с неспецифическими нарушениями проводимости, у которых расширение комплекса QRS не соответствовало ЭКГ-критериями ни БЛНПГ, ни блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ). Через 6 месяцев проведения БВЭКС у 41 больного (70,7% случаев) произошло снижение функционального класса ХСН по NYHA ≥ 1 с увеличением ФВ ЛЖ не менее чем на 5% по данным ЭхоКГ. Такой результат продемонстрировали все пациенты с «типичной» БЛНПГ. Более того, у 10 из этих больных прирост величины ФВ ЛЖ превысил 20%, вплоть до ее полной нормализации [25]. Напротив, у большинства пациентов с неспецифическими нарушениями проводимости улучшение на фоне СРТ не было достигнуто. Хотя данное исследование включает небольшое количество больных и не использует в качестве критерия эффективности СРТ такой общепринятый эхокардиографический параметр, как КСО ЛЖ, эта работа дает основание полагать, что БЛНПГ с продолжительностью комплекса QRS ≥130 мс и расщеплением зубца R, соответствующим критериям Strauss D.G., позволяет прогнозировать достижение обратного ремоделирования миокарда на фоне СРТ [25]. Однако, это положение должно быть подтверждено в более крупных рандомизированных исследованиях.

Изучение характера и степени выраженности нарушений сокращения миокарда на фоне БЛНПГ также является предметом пристального внимания исследователей.

Для визуальной и количественной оценки движения миокарда могут быть использованы такие методы, как ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография (МРТ). Анализ МР-изображений высокого разрешения позволяет оценить не только структуру миокарда, но и его работу по сегментно. Эта

методика могла бы стать «золотым стандартом» для выявления и оценки степени выраженности механической диссинхронии. Однако, необходимость разработки специальных программ, требующихся для анализа динамических изображений, емкая по времени обработка материала, высокая стоимость исследования пока не позволяют включить данную методику в рутинный алгоритм отбора пациентов для проведения СРТ. На сегодняшний день ЭхоКГ остается единственным доступным методом оценки нарушения механической синхронности сокращения миокарда.

Для выявления диссинхронии с помощью ЭхоКГ ранее были предложены 2 ключевых параметра. Первый из них определяется как временной интервал между моментами выброса крови в аорту и легочный ствол (IVMD — Interventricular mechanical delay), и при величине, превышающей 40 мс, указывает на наличие межжелудочковой диссинхронии. Второй характеризуется величиной временной задержки между пиком систолического движения МЖП и свободной стенки ЛЖ (SPWMD- Septal-posterior wall motion delay). Величина этого показателя, превышающая 130мс, свидетельствует о внутрижелудочковой диссинхронии. К сожалению, показатель SPWMD невозможно определить у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда передне-перегородочной локализации из-за дискинеза МЖП. Кроме того, показано, что получить пригодные для анализа изображения движения свободной стенки ЛЖ и МЖП можно лишь у 45% пациентов [26,27]. Таким образом, указанные ограничения не позволяют использовать эти дополнительные критерии отбора у всех больных, потенциально нуждающихся в проведении СРТ.

В дополнение к стандартным методикам пришли более точные технологии количественной оценки сократимости миокарда - тканевая доплер-эхокардиография (ТДЭхоКГ / TDI – Tissue Doppler Imaging). Методика позволяет определять начало движения миокарда, максимальные систолические скорости движения различных сегментов. Для оценки межжелудочковой диссинхронии измеряют задержку между пиковой систолической скоростью движения свободной стенки ЛЖ, МЖП и боковой стенки ЛЖ. Однако, данные о целесообразности использования этого показателя при отборе пациентов для проведения СРТ противоречивы [26,28,29]. О внутрижелудочковой диссинхронии свидетельствует разница между пиками систолических скоростей движения 12 сегментов миокарда ЛЖ (6 базальных и 6 средних сегментов) (Ts-SD12 - Standard deviation of time to peak systolic velocity in 12 basal and mid LV segments)- превышающая 32 мс, а также задержка между пиками систолических скоростей движения базальных сегментов МЖП и боковой стенки ЛЖ (Ts-(lateral-septal -Time to peak systolic velocity in ejection phase at basal septal and basal lateral segments), более 65 мс. В небольших одноцентровых исследованиях эти показатели демонстрировали возможность прогнозирования обратного ремоделирования ЛЖ в условиях СРТ. Однако, в первом крупном многоцентровом исследовании PROSPECT (Predictors of Response to CRT trial) ни один из параметров механической диссинхронии, которую определяли с помощью стандартных ЭхоКГ методик, а также ТДЭхоКГ, не обладал достаточной чувствительностью и специфичностью для прогнозирования положительного результата СРТ [30]. Стоит отметить, что эхокардиографические показатели диссинхронии, использованные в исследовании, полученные одним и тем же оператором или разными исследователями характеризовались выраженной вариабельностью, что может быть обусловлено различным уровнем подготовки исследователей, разным классом оборудования, недостатками самой методики ТДЭхоКГ. Кроме того, обращает на себя внимание неоднородность больных, включенных в исследование PROSPECT. В частности, в 20,2% случаев ФВ ЛЖ была $\geq 35\%$, а у 37,8% пациентов отмечалось относительно умеренное расширение полости ЛЖ (конечно-диастолический размер ЛЖ <65 мм). Все это существенно ограничило возможности оценки обратного ремоделирования миокарда ЛЖ, как первичной конечной точки данного исследования [31]. Таким образом, результаты исследования PROSPECT не позволяют однозначно судить о значимости ЭхоКГ параметров оценки механиче-

ской диссинхронии для построения прогноза результатов СРТ. Хотя опубликованные результаты явились основанием для того, чтобы не рекомендовать использование ЭхоКГ-критериев механической диссинхронии при определении показаний к имплантации БВЭКС. Поиск способов оптимизации отбора кандидатов для проведения СРТ с помощью ЭхоКГ продолжился. Внимание исследователей было обращено на относительно новую эхокардиографическую методику недоплеровского изображения миокарда Speckle-Tracking (дословно «отслеживание пятен»), которая позволяет оценить деформацию сокращающегося миокарда в различных направлениях. Ее также называют методом двумерной оценки деформации или технологией двумерного стрейна. Принцип 2D-Speckle-Tracking заключается в слежении за движением точек-пятен, называемых «спеклами», которые возникают в результате взаимодействия УЗ-луча со структурами миокарда, размеры которых меньше длины УЗ-волны. Смещение этих пятен во время сердечного цикла соответствует движению миокарда, а изменение расстояния между частями отражает его деформацию. Таким образом, с помощью этой методики возможна не только качественная, но и количественная оценка диссинхронии миокарда. Кроме того, методика 2D-Speckle-Tracking позволяет определить деформацию как в продольном, так и радиальном и циркулярном направлении, а полуавтоматический анализ данных уменьшает оператор-зависимую вариабельность получаемых результатов, что увеличивает диагностическую значимость исследования, сокращает время обработки информации [32].

Suffoletto M.S. и соавт. [33] одними из первых сообщили о перспективности оценки радиальной деформации, определенной с помощью методики 2D-Speckle-Tracking, для количественной оценки диссинхронии миокарда ЛЖ и прогнозирования обратного ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ. Радиальная деформация определяется как разница между временными пиками деформационных кривых двух сегментов: передне-перегородочного и заднего — с пороговым значением более 130 мс. В 2009г. группа Shi H. и соавт. [34] предприняла попытку определения параметров продольной деформации миокарда ЛЖ как предиктора достижения положительного результата СРТ. Достоверной разницы этих параметров между больными, у которых было достигнуто улучшение состояния на фоне проведения ресинхронизирующей терапии, и теми, чье состояние не изменилось, выявлено не было. Однако, параметр диссинхронии Tsr-SD (Standard deviation of time to the end of longitudinal systolic strain rate in six basal LV segments- величина стандартного отклонения времени окончания продольной систолической деформации в 6 базальных сегментах ЛЖ) был значительно выше в группе пациентов, у которых наблюдался положительный результат СРТ. Показано, что при величине, превышающей пороговое значение 70,7мс, показатель Tsr-SD позволяет прогнозировать обратное ремоделирование миокарда ЛЖ в условиях БВЭКС с чувствительностью 73% и специфичностью 65%. Таким образом, работа продемонстрировала перспективность определения параметров продольной деформации для оценки диссинхронии миокарда и их потенциальную пригодность для отбора пациентов, нуждающихся в СРТ.

В более крупных проспективных многоцентровых исследованиях STAR (The Speckle Tracking and Resynchronization study) [35], START (The Speckle Tracking Imaging for the Assessment of Cardiac Resynchronization Therapy Study) [36] проводилась комплексная оценка параметров продольной, радиальной и циркулярной деформации у пациентов перед имплантацией БВЭКС и через 6-7 месяцев после. По результатам этих исследований отдельные параметры деформации миокарда, определяемые с помощью методики 2D-Speckle-Tracking, демонстрируют свою ценность в прогнозировании положительного ответа на СРТ. Однако в настоящее время недостаточно данных о комплексном подходе к использованию критериев электрической и механической диссинхронии миокарда при отборе пациентов для проведения СРТ.

Не остаются без внимания исследователей и такие эхокардиографические параметры, как «septal flash» (SF) и «apical

rocking» (AR). По сути они являются механическим проявлением нарушения последовательности сокращения миокарда ЛЖ на фоне БЛНПГ. Феномен «septal flash» (дословно «септальная вспышка») представляет собой раннее сокращение МЖП и движение ее сначала внутрь полости ЛЖ, что приводит к растягиванию боковой стенки ЛЖ, а затем наружу, возникающему в момент начала сокращения боковой стенки ЛЖ. При этом верхушка ЛЖ сначала смещается в сторону перегородки, а затем подтягивается более поздно сократившейся боковой стенкой в обратном направлении, тем самым формируется движение верхушки ЛЖ описанное как «apical rocking» («раскачивание верхушки»). Многие авторы считают феномен «septal flash» ключевым в понимании механической диссинхронии при БЛНПГ.

По данным МРТ сердца «septal flash» встречается у 50-79% пациентов с БЛНПГ [37,38]. Duckett S. и соавт. [39] продемонстрировали связь между нарушением последовательности электрической активацией сердца с типичной для БЛНПГ U-образной формой распространения волны возбуждения по миокарду ЛЖ и ранним сокращением МЖП. Коррекция же этого феномена с помощью БВЭКС позволяет предположить положительный ответ на СРТ [39,40]. Вполне вероятно, что зазубрина комплекса QRS на ЭКГ, наличие которых большое внимание уделяет группа Strauss D. G., и о чем говорилось выше, соответствует наблюдаемому при ЭхоКГ феномену «septal flash». Оценка данного параметра возможна как при стандартном эхокардиографическом исследовании в M-режиме, с помощью ТДЭхоКГ, так и при помощи технологии 2D-Speckle-Tracking. Причем анализ кривых деформации с использованием этой методики позволяет более точно оценить разницу в сокращении МЖП и боковой стенки ЛЖ [14]. В ряде исследований было показано, что наличие феномена «septal flash» является предиктором обратного ремоделирования на фоне БВЭКС у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ. [36,41,42]. Включение ЭхоКГ признака «septal flash» наряду с клиническими и ЭКГ данными в мультипараметрический анализ привело к значительному увеличению прогностической ценности критериев отбора пациентов для СРТ [41,43,44]. Некоторые исследователи проводят стресс-ЭхоКГ с добутамином для наилучшей визуализации феномена «septal flash» перед имплантацией БВЭКС [42]. По данным Ghani и соавт. [45,46] наличие признака «apical rocking» является независимым предрасполагающим фактором наилучшего долгосрочного прогноза пациентов после имплантации СРТ и ассоциировано с наиболее выраженными эхокардиографическими проявлениями положительных результатов СРТ, когда ФВ ЛЖ увеличивается более чем на 20%. В опубликованном в 2012 г. исследовании PREDICT-CRT [47] отсутствие феноменов «septal flash» и «apical rocking» исходно или невозможность провести их коррекцию с помощью БВЭКС было связано в высоком риском развития неблагоприятных событий и отсутствием улучшения на фоне СРТ. Таким образом, параметры «septal flash» и «apical rocking» являются перспективными в выделении пациентов, у которых ожидается улучшение клинических и ЭхоКГ показателей на фоне БВЭКС. Однако, в настоящее время нет единого мнения относительно использования этих параметров в рутинной клинической практике для оценки диссинхронии миокарда, так как параметры являются качественными, а не количественными, а значит, их оценка в большой степени зависит от опыт специалиста, выполняющего ЭхоКГ. Кроме того, остается вопрос определения феноменов «septal flash» и «apical rocking» у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда перегородочной и верхушечной локализации, т. к. наличие рубцовой деформации миокарда затрудняет их идентификацию.

Производными показателями феноменов «septal flash» и «apical rocking» являются ранний систолический индекс — start systolic index (SSI) и продольное сегментарное смещение миокарда ЛЖ — peak longitudinal displacement (PLD), которые оцениваются с помощью методики 2D-Speckle-Tracking и используются для оценки механической диссинхронии. В работе Mada R. O. и соавт. [48] показали, что наличие трех и более сегментов ЛЖ с отрицательным значением SSI и хотя

бы 1 из задне-боковых сегментов ЛЖ с отрицательным значением PLD позволяет с высокой вероятностью прогнозировать достижение положительного результата СРТ (для SSI чувствительность 78%, специфичность 89%, для PLD чувствительность 83 %, специфичность 79%). Преимуществом этих параметров является низкая межоператорская вариабельность, что позволяет надеяться на высокую диагностическую ценность этих критериев при отборе пациентов для проведения СРТ.

На данный момент накоплен весьма значительный объем информации о потенциальной прогностической значимости оценки целого ряда параметров механической диссинхронии, доступных для анализа различными эхокардиографическими методиками. Кроме того, получены данные по уточнению ЭКГ-критериев БЛНПГ как признака электрической диссинхронии в прогнозировании положительного результата СРТ. Однако, все эти признаки выделены по результатам исследований, выполненных на небольших группах больных. Отсутствуют результаты многоцентровых рандомизированных проспективных исследований, подтверждающих возможности использования указанных выше электрокардиографических и эхокардиографических признаков при отборе пациентов для имплантации БВЭКС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zannad F, Huvelle E, Dickstein K et al: Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007 Jan; 9(1):7-14. Epub 2006 Aug 4. doi:10.1016/j.ejheart.2006.04.011.
2. Барт Б.Я., Ларина В.Н. Блокада левой ножки пучка Гиса при хронической сердечной недостаточности: клинико-прогностическая значимость. *Российский кардиологический журнал* 2009; 6-80 / Bart B.Ja., Larina V.N. Left bundle branch block in chronic heart failure: clinical and prognostic significance. *Russ J Cardiol* 2009;6-80 Russian.
3. Padeletta L., Giaccardia M., Turrenia F., et al. Influence of QRS prolongation on the natural history of CHF. *European Heart Journal Supplements*, 2004, 6 (Supplement D), D79–D82. doi:10.1016/j.ehjsup.2004.05.023.
4. Tabrizi F., Englund A., Rosenqvist M., et al. Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure. *European Heart Journal* (2007) 28, 2449–2455 doi:10.1093/eurheartj/ehm262.doi:10.1093/eurheartj/ehm262.
5. Барт Б. Я., Ларина В. Н., Бродский М. С. Ремоделирование сердца и прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса. *Российский кардиологический журнал* 2011, 6:4–8 / Bart B.Ya., Larina V.N., Brodskiy M.S. Cardiac remodeling and clinical prognosis in patient with chronic heart failure and complete left bundle branch block. *Russ J Cardiol* 2011; 6: 4–8. Russian.
6. Соколов А.А., Марцинкевич Г.И. Электрический асинхронизм сердца и сердечная недостаточность. *Кардиология* 2005;5:86-91 / Sokolov A.A., Marcinkevich G.I. Electrical asynchronism of the heart and heart failure. *Cardiology* 2005;5:86-91 Russian.
7. Мареев Ю.В., Шитов В.Н., Саидова М.А. Сердечная ресинхронизирующая терапия. Отбор пациентов и их ведение после имплантации бивентрикулярного электрокардиостимулятора. *Кардиология* 2013;3:81-87 / Mareev Ju.V., Shitov V.N., Saidova M.A. Cardiac resynchronization therapy. Selection of patients and management after implantation of a biventricular pacemaker. *Cardiology* 2013;3:81-87. Russian.

8. McAlister F.A., Ezekowitz J.A., Wiebe N., et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med.* 2004 Sep 7;141(5):381-90. Epub 2004 Aug 16.
9. Wells G., Parkash R., Healey J.S. et al. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2011;183:421-429. DOI:10.1503/cmaj.101685.
10. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца. Нарушение сердечного ритма и проводимости / М.С. Кушаковский. – СПб.: Фолиант, 2007. – 672 с. / Kushakovskij, M.S. Aritmii serdca. Narushenie serdechnogo ritma i provodimosti / M.S. Kushakovskij. – SPb.: Foliant, 2007. – 672 s.
11. Auricchio A, Fantoni .C, Regoli .F, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation.* 2004 Mar 9;109(9):1133-9. Epub 2004 Mar 1. DOI: 10.1161/01.CIR.0000118502.91105.F6.
12. Strauss D.G., Selvester R.H., Wagner G.S. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2011 Mar 15;107(6):927-34. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.010.doi:10.1016/j.amjcard.2010.11.010.
13. Ставцева Ю.В., Виллевалде С.В., Свешников А.В., Кобалава Ж.Д. Основные патогенетические аспекты и клиническое значение механической диссинхронии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(2):220-230 / Stavceva Ju.V., Villeval' de S.V., Sveshnikov A.V., Kobalava Zh.D. The main pathogenetic aspects and the clinical significance of mechanical dissynchrony. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014;10(2):220-230 Russian.
14. Seo Y., Ishizu T., et al. Left bundle branch block and echocardiography in the era of CRT. *J Echocardiogr.* 2014.DOI 10.1007/s12574-014-0233-1.
15. Berger T, Pfeifer B, Hanser FF, et al. Single-beat noninvasive imaging of ventricular endocardial and epicardial activation in patients undergoing CRT. *PLoS ONE*, 2011, 6(1): e16. 255. doi:10.1371/journal.pone.0016255doi:10.1371/journal.pone.0016255.g001.
16. Liu L., Tockman B., Girouard S., et al. Left ventricular resynchronization therapy in a canine model of left bundle branch block. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H2238–H2244, 2002.; 10.1152/ajpheart.00684.2001.
17. Owen C.H., Eeposito D.J., Davis J.W., Glower D.D.. The effects of ventricular pacing on left ventricular geometry, function, myocardial oxygen consumption, and efficiency of contraction in conscious dogs. *PACE*, Vol. 21, July 1998.
18. The DAVID trial investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator the dual chamber and VVI implantable defibrillator (DAVID) trial. *JAMA.* 2002;288(24):3115-3123.
19. Sweeney M, Hellkamp A, Greenspon A. et al. Baseline QRS duration ≥ 120 milliseconds and cumulative percent time ventricular paced predicts increased risk of heart failure, stroke, and death in DDDR-paced patients with sick sinus syndrome in MOST. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25:690.
20. Yu C.M., Chan J.Y., Zhang Q., et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med.* 2009 Nov 26;361(22):2123-34. doi: 10.1056/NEJMoa0907555. Epub 2009 Nov 15.
21. Kiehl E.L., Makki T., Kumar R., et al. Incidence and predictors of right ventricular paced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.09.027.
22. Cleland J.G., Abraham W.T., Linde C., et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2013 Dec;34(46):3547-56. doi: 10.1093/eurheartj/ehd290. Epub 2013 Jul 29.
23. Ruschitzka F., Abraham W.T., Singh J.P., et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 2013 Oct 10;369(15):1395-405. doi: 10.1056/NEJMoa1306687. Epub 2013 Sep 2.
24. Van Deursen C.J., Blaauw Y., Witjens M.I., et al. The value of the 12-lead ECG for evaluation and optimization of cardiac resynchronization therapy in daily clinical practice. *J Electrocardiol.* 2014 Mar-Apr;47(2):202-11. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.01.007. Epub 2014 Jan 6.
25. Tian Y., Zhang P., Li X., et al. True complete left bundle branch block morphology strongly predicts good response to cardiac resynchronization therapy. *Europace* (2013) 15, 1499–1506 doi:10.1093/europace/eut049.
26. Саидова М.А. Отбор пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию: электрическая или механическая диссинхрония? Современный взгляд на роль эхокардиографических методов диагностики. Кардиологический вестник. 2009; 1 / Saidova M.A.. Patient selection for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dissynchrony? *Modern view on the role of echocardiographic diagnostic methods.* *Kardiologicheskij Vestnik* 2009; 1. Russian.
27. Swain R.L., Schwartz R.A., DeLurgio D.B. et al. The impact of cardiac resynchronization therapy on ventricular tachycardia/fibrillation: an analysis from the Contak-CD and InSync-ICD studies. *J Cardiovasc. Electrophysiol* 2005;16:1168–71.
28. Ghio S., Constantin C., Klersy C. et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J* 2004; 25: 571–8.
29. Penicka M., Bartunek J., De Bruyne B. et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004; 109: 978–83.
30. Chung E., Leon A., Tavazzi L. et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608–16.
31. Bax J. J., Gorgs III J.. Echocardiography and Noninvasive Imaging in Cardiac Resynchronization Therapy Results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) Study in Perspective. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 53, No. 21, 2009. doi:10.1016/j.jacc.2008.11.061.
32. Алехин М.Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Двухмерное отслеживание пятен серой шкалы ультразвукового изображения миокарда в оценке его деформации и скручивания (лекция 2) Ультразвуковая и функциональная диагностика, №3,2011 / Alekhin M.N. Ultrasound Methods of Myocardium Strain Evaluation and Their Clinical Significance. Speckle Tracking in the Myocardium Strain and Torsion Evaluation (Lecture 2). *Ultrasound and Functional Diagnostics*, №3, 2011.

33. Suffoletto M.S., Dohi K., Gannesson M., et al. Novel Speckle-Tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006;113:960-968.
34. Shi H., Shu X., Wang F. et al. Longitudinal two-dimensional strain rate imaging: a potential approach to predict the response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiovasc Imaging*, 2009, 25:677–687.
35. Tanaka H., Nesser H.J., Buck T., et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. *European Heart Journal* (2010) 31, 1690–1700 doi:10.1093/eurheartj/ehq213.
36. Maruo T., Seo Y., Yamada S. et al. The Speckle Tracking Imaging for the assessment of cardiac resynchronization therapy (START) study. *Circ J* 2015; 79: 613 – 622.
37. Revah .G, Wu V., Huntjens P.R., et al. Cardiovascular magnetic resonance features of mechanical dyssynchrony in patients with left bundle branch block. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;32(9):1427-1438. Epub 2016 Jun 15.
38. Parsai C., Bijnens B., Sutherland G.R., et al. Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms. *Eur Heart J*. 2009 Apr;30(8):940-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehn481. Epub 2008 Nov 11.
39. Duckett S.G., Camara O., Ginks M.R., et al. Relationship between endocardial activation sequences defined by high-density mapping to early septal contraction (septal flash) in patients with left bundle branch block undergoing cardiac resynchronization therapy. *Europace* (2012) 14, 99–106 doi:10.1093/europace/eur235.
40. Cikes M., Bijnens B., Duric ' Z., et al. Detecting volume responders prior to implantation of a cardiac resynchronization therapy device via minithoracotomy: the septal flash as a predictor of immediate left ventricular reverse remodeling. *Heart Surg Forum* 2009;12:E362–7.
41. Marechaux S., Menet A., Guyomar Y., et al. Role of echocardiography before cardiac resynchronization therapy: new advances and current developments. *Echocardiography* 2016; 1–8. DOI: 10.1111/echo.13334.
42. Parsai C., Baltabaeva A., Anderson L., et al. Low- dose dobutamine stress echo to quantify the degree of remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2009;30:950.
43. Brunet-Bernard A., Marechaux S., Fauchier L., et al. Combined score using clinical, electrocardiographic, and echocardiographic parameters to predict left ventricular remodeling in patients having had cardiac resynchronization therapy six months earlier. *Am J Cardiol*. 2014;113:2045–2051.
44. Van Everdingen W.M., Schipper J.C., J. van 't Sant, et al. Echocardiography and cardiac resynchronization therapy, friends or foes? *Neth Heart J* (2016) 24:25–38 DOI 10.1007/s12471-015-0769-3.
45. Ghani A., Delnoy P.P.H.M., Ottervanger J.P., et al. Association of apical rocking with long-term major adverse cardiac events in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* doi:10.1093/ehjci/jev236.
46. Ghani A., Delnoy P.P.H.M., Smit J.J.J., et al. Association of apical rocking with super-response to cardiac resynchronization therapy. *Neth Heart J* (2016) 24:39–46 DOI 10.1007/s12471-015-0768-4.
47. Perrin M.J., Green M.S., Redpath C.J., et al. Greater response to cardiac resynchronization therapy in patients with true complete left bundle branch block: a PREDICT substudy. *Europace* (2012) 14, 690–695 doi:10.1093/europace/eur381.
48. Mada R.O., Lysyansky P., Duchenne J., et al. New automatic tools to identify responders to cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;Volume 29, Issue 10, Pages 966–972. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2016.06.008>.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОКТРЕОТИДА В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ХИЛОПЕРИКАРДА

Партигулова А.С., Васильев В.П., Галаяутдинов Д.М., Ширяев А.А., Акчурин Р.С., Барина И.В., Простакова Т.С., Агеев Ф.Т., Лазуткина В.К., Коробкова И.З., Бедимогова С.С., Федотенков И.С.

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

CLINICAL CASE: EFFECT OF OCTREOTIDE THERAPY ON CHYLOPERICARDIUM AFTER CARDIAC SURGERY

Partigulova A.S., Vasilyev V.P., Galyautdinov D.M., Shiryayev A.A., Akchurin R.S., Barinova I.V., Prostakova T.S., Ageev F.T., Lazutkina V.K., Korobkova I.Z., Bedimogova S.S., Fedotenko I.S.

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

РЕЗЮМЕ

В статье представлен случай изолированного хилоперикарда, развившегося после операции коронарного шунтирования у пациента 66 лет. Показана эффективность терапии синтетическим аналогом соматотропного гормона (Октреотид) в дозе 300 мкг в сутки подкожно в течение 10 дней, на фоне которой отмечена регрессия хилоперикарда к концу лечения. Обсуждается сложность дифференциальной диагностики хилоперикарда от посттравматического накопления перикардиальной жидкости.

Ключевые слова: хилоперикард, октреотид, коронарное шунтирование

SUMMARY

In this paper we report a case of isolated chylopericardium which occurred after coronary artery bypass grafting in 66-years old male. The efficacy of treatment with somatostatin analog Octreotide is shown. It was used subcutaneously at 300 µg daily dose for 10 days with complete regress of chylopericardium to the end of the course. The problems of the differential diagnosis of chylopericardium from postoperative pericardial effusion are discussed as well.

Keywords: chylopericardium, oktreotid, coronary bypass surgery

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Галаяутдинов
Дамир Мажитович**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.

**Ширяев
Андрей Андреевич**

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.

**Акчурин
Ренат Сулейманович**

академик РАН, профессор, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.

**Барина
Ирина Владимировна**

кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.

**Простакова
Татьяна Сергеевна**

кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.

**Агеев
Файль Таипович**

доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552.

| | |
|--|--|
| Лазуткина Валентина Кирилловна | кандидат медицинских наук, врач отделения рентгенологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Коробова Ирина Захаровна | кандидат медицинских наук, заведующая отделением рентгенологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Бедимогова Саида Саидназаровна | врач ультразвуковой диагностики отдела новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Федотенков Игорь Сергеевич | кандидат медицинских наук, заведующий кабинетом компьютерной томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. |
| Ответственные за связь с редакцией: | |
| Партигулова Алла Станиславовна | врач-кардиолог отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 89161263124. E-mail: allastanislavna@mail.ru |
| Васильев Владислав Петрович | кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела сердечно-сосудистого хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552. Тел.: 89166776938. E-mail: vladpetrovich@mail.ru |

Пациент Ш., 66 лет, первично обратился в консультативно-диагностическое отделение (КДО) НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, 24 июля 2012 года с жалобами на типичные ангинозные боли, сердцебиение. Из сопутствующих заболеваний – сахарный диабет 2-го типа (в анамнезе около 10 лет, принимал различные гипогликемические препараты с достижением целевых значений глюкозы крови), холецистэктомия в 1998 г. по поводу желчно-каменной болезни (ЖКБ).

По результатам обследования в КДО с предварительным диагнозом: ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения III функционального класса; гипертоническая болезнь III степени, 3 стадии, высокий риск; асимметричная гипертрофия миокарда левого желудочка без обструкции выносящего тракта; нарушение ритма сердца (НРС): трепетание предсердий с вариабельным АВ-проведением 2:1-5:1 (пароксизм от 13.07.12), пробежки желудочковой тахикардии; умеренная легочная гипертензия; сахарный диабет, тип 2, субкомпенсация; ЖКБ, состояние после холецистэктомии, был госпитализирован в отделение сердечно-сосудистой хирургии (ОССХ) НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, где по данным коронарной ангиографии (КАГ) выявлено критическое трехсосудистое поражение коронарных артерий с вовлечением ствола левой коронарной артерии. 08.11.12 г. в ОССХ выполнено аортокоронарное шунтирование огибающей артерии и задней межжелудочковой ветви и маммарно-коронарное шунтирование передней нисходящей артерии с одномоментной криоаблацией вага-трикуспидального истмуса. В раннем послеоперационном периоде сохранялся синусовый ритм, однако на 5-е сутки после операции возник пароксизм фибрилляции предсердий с нормальной частотой сокращения желудочков. За время госпитализации ведение пациента осуществлялось в соответствии с рекомендациями по лечению ИБС, НРС, СД. Пациент был выписан 19.11.2012 г. в удовлетворительном состоянии.

Через месяц после операции (21.12.2012) планово повторно консультирован в КДО НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. При опросе на фоне приема рекомендованной терапии в полном объеме, сохранении целевых значений артериального давления и уровня глюкозы крови, отсутствия жалоб на момент осмотра, со слов пациента через некоторое время после операции отмечался эпизод задержки жидкости (отечность нижних конечностей, появление одышки при небольшой физи-

ческой нагрузке), по месту жительства назначались диуретики с положительным эффектом. При осмотре было выявлено увеличение печени (+2 см из-под края реберной дуги), при аускультации сердца выслушивался систоло-диастолический шум в 1 и 4 точках. На ЭКГ в динамике выявлено уменьшение амплитуды комплекса QRS в большинстве отведений (Рисунок 1).

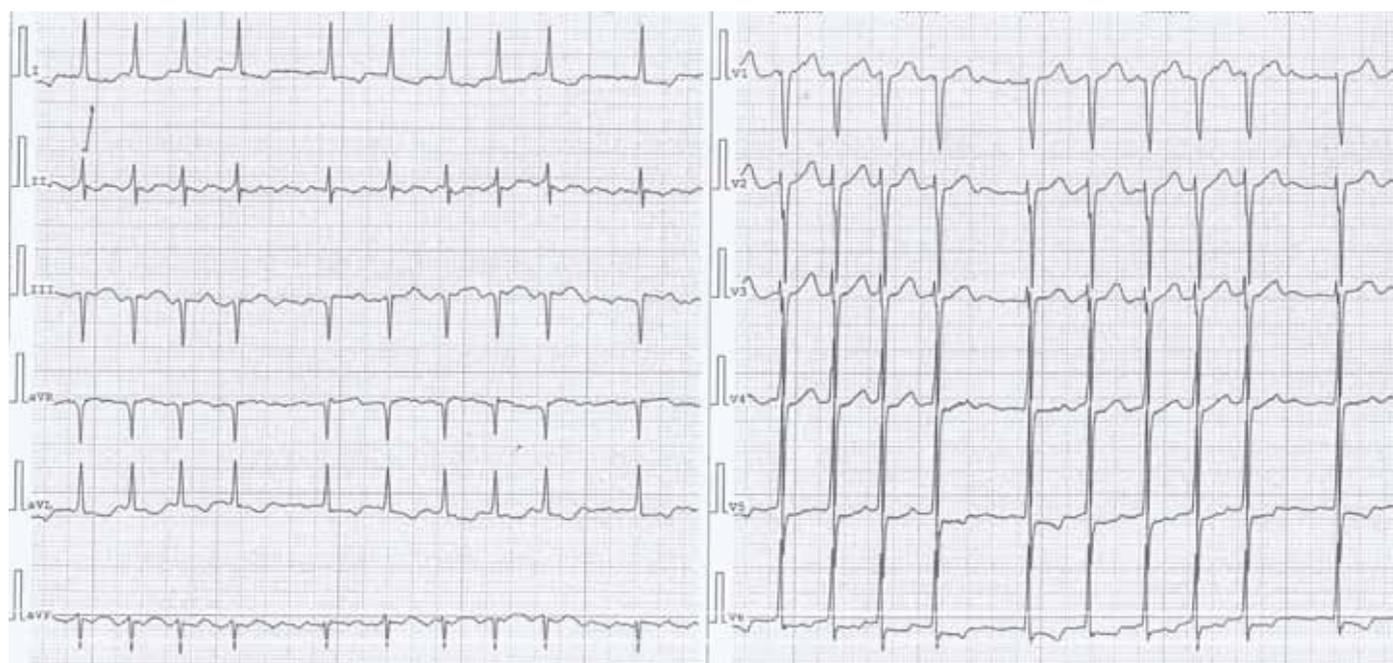
При экстренной эхокардиографии (ЭХО-КГ) выявлено значительное гемодинамически значимое количество жидкости в полости перикарда с нечеткими признаками сдавления (расхождение листков перикарда по задней стенке левого желудочка до 2,5 см, в апикальной позиции над правым предсердием до 1 см, коллабирование нижней полой вены менее 50%, изменение амплитуды транстрикуспидального потока с фазами дыхания более 30%), умеренная легочная гипертензия (косвенные признаки), митральная регургитация 2 степени. С подозрением на постперикардотомный синдром пациент был экстренно госпитализирован в ОССХ НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. Учитывая отсутствие сдавления камер сердца, клинической картины, выбрана консервативная тактика ведения, начата терапия преднизолоном, антибиотикотерапия. За время госпитализации в общем анализе крови отмечался эпизод лейкоцитоза до $14,9 \times 10^9/\text{л}$ без нейтрофильного сдвига, который был расценен как лейкомоидная реакция на фоне терапии преднизолоном. В последующем при динамическом наблюдении уровень лейкоцитов оставался в пределах нормальных значений. Пациент был выписан под динамическое наблюдение. При контрольной ЭХО-КГ в стационаре (16.01.13) на фоне терапии преднизолоном отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения количества перикардального выпота (расхождение листков перикарда по задней стенке до 5 см), появления начальных признаков сдавления камер сердца. При рентгенографии органов грудной клетки выявлялись: расширение сердечной тени за счет большого количества выпота в полости перикарда, двусторонний плевральный выпот в небольшом количестве (в пределах задних плевральных синусов до 150 мл, рисунок 2).

Учитывая отрицательную динамику на фоне консервативной терапии, резистентность к лечению, угрозу развития тяжелых нарушений ритма сердца, тампонады, принято решение о выполнении пункции перикарда. За время госпитализации дважды выполнены пункция и дренирование перикарда,

суммарно эвакуировано 3200 мл жидкости, продолжена профилактическая антибиотикотерапия, прием преднизолона с постепенным уменьшением дозы. При клиническом исследовании экссудата выявлено большое количество лимфоцитов (88%; 96%, соответственно), небольшое количество нейтрофилов (12%; 4%, соответственно), большое количество белка (47,6 г/л), при посеве роста микрофлоры не обнаружено. В анализах крови уровень лейкоцитов оставался в пределах нормальных значений, отмечалось снижение количества общего белка до 52 г/л. При контрольной ЭХО-КГ в полости перикарда сохранялось небольшое количество жидкости. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями дальнейшего приема преднизолона с постепенным снижением дозы по схеме, соблюдением низкожировой диеты. В дальнейшем при динамическом наблюдении (04.02.13 и 11.02.13) при ЭХО-КГ выявлено повторное накопление жидкости в полости перикарда, сопровождающееся начальными признаками сдавления камер сердца (Рисунок 3).

В стационаре вновь выполнена пункция и дренирование перикарда (12.02.13), эвакуировано 1500 мл серозной жидкости желтоватого цвета, в анализах крови уровень лейкоцитов оставался в пределах нормальных значений, отмечалось снижение уровня общего белка до 59 г/л. По данным биохимического исследования эвакуированная серозная жидкость определена как лимфа (общий белок 43 г/л, альбумин 30,1 г/л, общий холестерин 2,33 ммоль/л). На ЭКГ сохранялось мерцание-трепетание предсердий с нормальной частотой сокращения желудочков. Пациент с диагнозом послеоперационного хилоперикарда выписан с улучшением, рекомендациями по соблюдению низкожировой диеты, принято решение о дальнейшем динамическом наблюдении.

В последующем, несмотря на соблюдение диеты, вновь отмечалось накопление лимфы в полости перикарда, что потребовало проведения его пункции и дренирования (28.02.2013 года, эвакуировано до 1500 мл лимфы). 20.03.2013 года – очередная госпитализация с признаками накопления жидкости в



ЭКГ №1.



ЭКГ №2.

Рисунок 1. Электрокардиография. ЭКГ №1. Ритм трепетание предсердий с переменным АВ-проведением (2:1-5:1). Недостаточное нарастание зубца r в отведениях V2, V3. Признаки изменения миокарда, вероятно, вследствие гипертрофии левого желудочка. Признаки ротационных сдвигов вдоль продольной оси по часовой стрелке. Неспецифические изменения сегмента ST. Нарушение внутрижелудочкового проведения. В динамике по сравнению с ЭКГ№1 на ЭКГ№2 трепетание предсердий с проведением 4:1. Морфология комплекса QRS прежняя. Отмечается уменьшение амплитуды QRS в большинстве отведений. Регистрируются менее выраженные изменения сегмента ST в левых грудных отведениях.

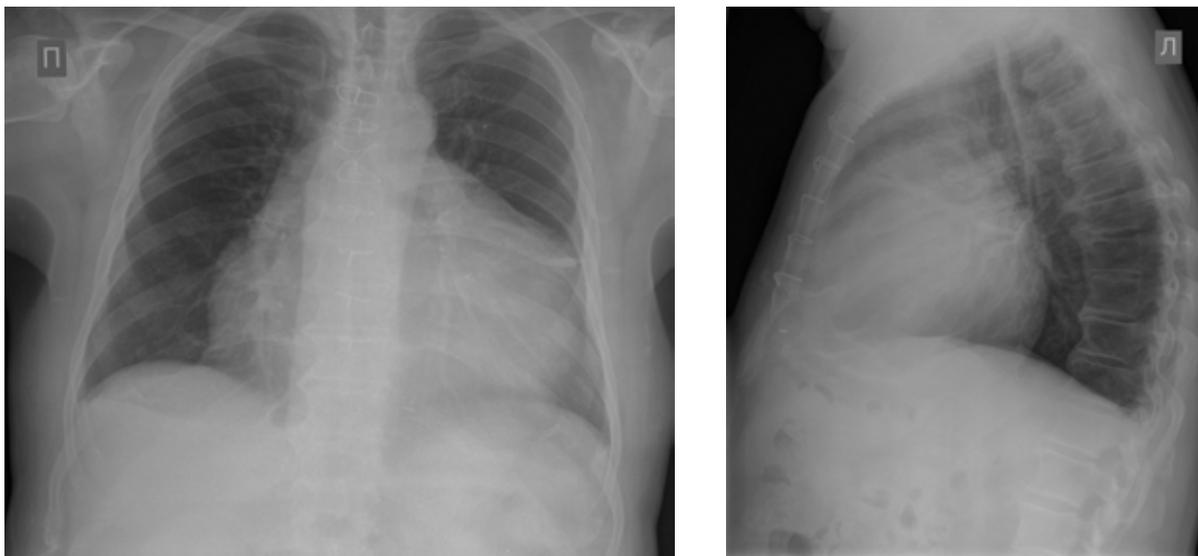


Рисунок 2. Рентгенография органов грудной клетки. Большое количество выпота в полости перикарда, небольшое – в плевральных полостях



Рисунок 3. Ультразвуковое исследование сердца. Расхождение листков перикарда на уровне базального и среднего сегментов задней и боковой стенок (до 5 см), у боковой стенки правого желудочка до 2 см

перикардиальной полости по данным ЭХО-КГ (расхождение листков перикарда по задней и боковой стенкам ЛЖ около 5 см, по боковой стенке правого предсердия около 3 см, без признаков тампонады, СДЛА 40 мм рт.ст.). Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, по результатам которой в полости перикарда определялись скопление жидкости (толщина слоя максимально до 4,5 см по нижней стенке левого желудочка), а также множественные внутригрудные лимфатические узлы размером до 1-1,2 см, послеоперационные изменения (рисунок 4).

С учетом неэффективности традиционной терапии, рецидивирующего характера течения заболевания, высокого риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний при проведении повторного оперативного вмешательства и наличия некоторых экспериментальных [1], а также клинических данных по положительному влиянию аналогов соматотропного гормона при хилорее [2-5], в частности хилоперикарде [6], до проведения пункции перикарда пациенту был начат курс терапии Октреотидом в дозе 300 мкг 1 раз/сут подкожно в течение 10 дней (с 01.04.13 по 11.04.13). 11.04.13 г. выполнена повторная пункция перикарда, эвакуировано 1500 мл жидкости. В последующем при динамическом наблюдении и контрольной эхокардиографии после курса лечения Октреотидом накопления жидкости в полости перикарда не определялось. Терапию пациент переносил удовлетворительно. В течение 3-х

летнего динамического амбулаторного наблюдения рецидива хилоперикарда не было. На фоне терапии Октреотидом не выявлено каких-либо побочных эффектов.

Обсуждение

Хилоперикард представляет собой накопление лимфы в полости околосердечной сумки, которое может быть первичным и, чаще, вторичным в результате повреждения грудного лимфатического протока [7].

Возникновение хилоперикарда после операций на открытом сердце является редким явлением. Впервые о нем сообщили Thomas и McGoon в 1971 году [8]. В педиатрии по данным отчета Campbell RM. частота случаев послеоперационного хилоперикарда составляет 0,22% за 12-ти летний период анализа [9], однако точные данные по распространенности послеоперационного хилоперикарда во взрослой популяции неизвестны.

Самым крупным лимфатическим сосудом является грудной проток, который открывается в левый венозный угол или в одну из образующих его вен (внутреннюю яремную или подключичную) и собирает лимфу от левой половины грудной клетки. В 2002 году были опубликованы результаты патологоанатомического исследования, посвященного изучению

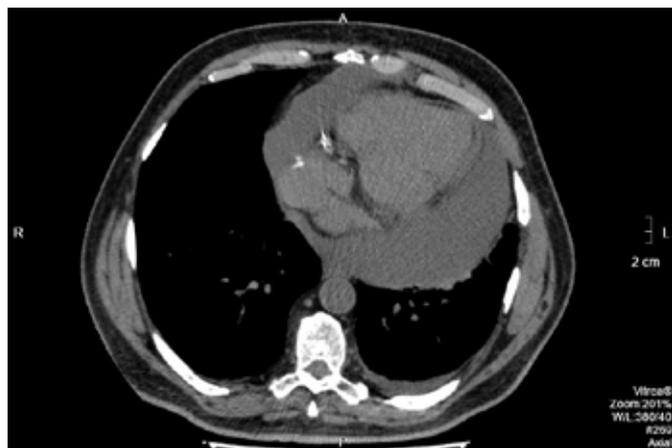


Рисунок 4. Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки. В полости перикарда определяется скопление жидкости, максимальной толщиной слоя до 4,5 см – по нижней стенке. Количественное увеличение внутригрудных лимфатических узлов размером до 1-1,2 см.

лимфатической системы органов грудной клетки (данные лимфографии). Показано, что в 8 из 90 изучаемых случаев (8,89%) присутствуют лимфатические притоки грудного протока, собирающие лимфу от сердца [10]. Описывают два кардиальных восходящих лимфатических ствола: правый и левый. Правый восходящий лимфатический ствол поднимается из правого желудочка, следует вверх, проходит между дугой аорты и легочным стволом и впадает в верхнюю часть цепочки верхних левых медиастинальных лимфоузлов, находящихся на уровне отхождения внутренней грудной артерии. Затем, следуя левее, он дренируется в дугу грудного протока (рисунок 5). Левый восходящий лимфатический ствол формируется в области левого желудочка, поднимаясь, проходит позади легочного ствола, соединяется с паратрахеальными лимфоузлами и дренируется в грудной проток или в области его дуги или в средостении [11]. Кроме того, известно, что висцеральные лимфоузлы могут получать лимфу из нескольких органов. Так, например, притоки грудного протока из паратрахеальных, трахеобронхиальных узлов дренируют лимфу из обоих легких, а также от пищевода, диафрагмы, левого желудочка сердца, боковой и задней частей париетального листка перикарда [10, 12]. Это может объяснять увеличение медиастинальных лимфоузлов при хилоперикарде, что отмечалось и у нашего пациента.

Невольное повреждение грудного протока или его притоков возможно в процессе хирургических манипуляций между восходящей аортой и легочным стволом, таких как подготовка к наложению зажима на аорту, а также в процессе выделения внутренней грудной артерии. Исследование Kan CD (2007), который проанализировал документированные случаи изолированного хилоперикарда (n=33, 58% дети), показало, что в результате коронарного шунтирования накопление лимфы в перикарде было выявлено у 6 пациентов (18,2%). У всех исследуемых пациентов с изолированным хилоперикардом проводились те или иные хирургические манипуляции в области дуги аорты и легочного ствола, вблизи правого восходящего лимфатического ствола [11]. Интраоперационные повреждения грудного протока и его коллатералей связаны с трудностью их идентификации и тесными топографо-анатомическими взаимоотношениями с органами, на которых производится вмешательство. Большое значение также имеет гиперплазия лимфатических тканей в парааортальной зоне [13]. Среди других факторов, способствующих развитию хилоперикарда, рассматривают тромбоз в области слияния левой подключичной и яремной вен, с последующей обструкцией дренажа грудного протока [8, 11, 14], а также не прямое повреждение в результате действия сил натяжения при манипуляциях на сердце и аорте в процессе операции [15].

Цитологическими характеристиками лимфы (при хилотораксе) являются содержание белка более 3 г/л, общее количество клеток – более 1000 в 1 мкл при содержании лимфо-

цитов более 80%, триглицеридов более 1,1 ммоль/л, pH более 7,5 и относительной плотности более 1010 [13].

Избыточная потеря лимфы приводит к потере жидкости, жиров, белков, лимфоцитов, антител и факторов свертывания. Продолжительная лимфоррея неизбежно приводит к нарушению водно-электролитного баланса, обмена веществ, иммуносупрессии, увеличению риска тромбозов и эмболии [13,16]. Накопление лимфы в полости перикарда в свою очередь может приводить к развитию острой тампонады сердца, перикардиту, развитию тяжелых сердечно-сосудистых событий, увеличению времени пребывания в стационаре. Летальность при повреждении грудного лимфатического протока составляет от 10 до 50% [17].

Дифференциальная диагностика хилоперикарда от посттравматического синдрома поражения сердца является очень затруднительной и важной с учетом высокой частоты встреча-

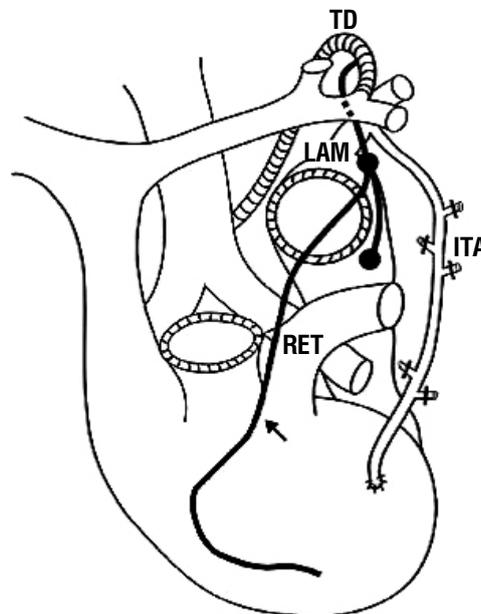


Рисунок 5. Правый восходящий лимфатический ствол, который дренирует лимфу из правого желудочка, следует вверх, проходит между дугой арты и легочной артерией и впадает в верхнюю часть цепочки верхних левых медиастинальных лимфоузлов, находящихся на уровне отхождения внутренней грудной артерии. Затем, следуя левее, дренируется в дугу грудного протока (TD – грудной проток, ITA – внутренняя грудная артерия, LAM – цепочка левых передних медиастинальных лимфоузлов, RET – правый восходящий лимфатический ствол, адаптировано из Kan CD, 2007).

емости последнего (58-64%) [18]. К сожалению, не существует отличительных эхокардиографических признаков хилоперикарда, вследствие чего часто тактика ведения ошибочно соответствует перикардитомному синдрому. Некоторыми исследователями описаны признаки хилоперикарда, к которым относятся позднее наступление накопления лимфы по сравнению с транссудатом, большая частота встречаемости у мужчин, одинаковая частота при экстраперикардиальных и интраперикардиальных вмешательствах. Однако, эти признаки неспецифичны [19]. Быстрое накопление перикардиального выпота, ассоциированное с началом перорального приема пищи, увеличивает вероятность хилоперикарда. Одним из осложнений хилорее является лимфопения, поэтому необходимо обращать внимание на абсолютное и относительное содержание лимфоцитов в общем анализе крови. В нашем случае динамический анализ уровня лимфоцитов не выявил их снижения ни в абсолютном, ни в относительном количестве. При биохимическом исследовании крови необходимо оценивать уровень общего белка, снижение которого может натолкнуть врача на мысль о хилорее. У нашего пациента отмечалась гипопропротеинемия до 52 г/л.

Тактика лечения хилоперикарда включает низкожировую диету, перикардиоцентез, дренаж перикардиальной полости, хирургические методы лечения (торакоскопическая хирургия, открытая торакотомия, лигация грудного лимфатического протока с перикардиальным окном или перикардиально-перитонеальное шунтирование). В соответствии с обзором Dib S. и соавторов, которые исследовали 33 случая хилоперикарда между 1996 и 2006 годами, консервативная тактика (n=28, диета, парентеральное питание, перикардиоцентез) было неэффективно у 57,1% случаев [20], в последующем всем потребовалось хирургическое лечение. Необходимо отметить, что хирургическое лечение хилоперикарда ассоциировано с увеличением продолжительности госпитализации, риском неэффективности хирургического вмешательства, увеличением заболеваемости, особенно у пациентов с сопутствующей патологией. С учетом потери при хилоперикарде жидкости, лимфоцитов, белков, факторов свертывания, консервативная терапия может обладать преимуществами перед хирургической тактикой ведения. В исследовании Лакомкина М.М. у 26 наблюдавшихся пациентов с послеоперационной хилореей, 24 пациента (92,3%) были выписаны в удовлетворительном состоянии без каких-либо признаков истечения хилуса. У всех пациентов проводилась интенсивная консервативная терапия. Из них у 12 больных хилореей была остановлена пункционно, у 9 - дренированием, а в 3 случаях потребовалась повторная операция. Умерли 2 пациента, оперированные по поводу тяжелых врожденных пороков сердца, у которых, по-видимому, кардиальная патология сочеталась с врожденной аномалией лимфатической системы [21]. В исследовании Cerfolio RJ и соавторов, в котором изучались пациенты с хилотораксом, показано, что повторная операция потребовалась 34 из 47 (72,3%) пациентов. У 23 из 34 (67,6%) было выявлено повреждение грудного протока. Перевязка грудного протока выполнена у 32 из 34 пациентов (94,1%), которым потребовалась реоперация, у 3 из них потребовалась вторая реоперация [22].

Отдельное внимание следует уделить диете при хилорее, которую в 1964 году впервые предложил Hashim S. Она основана на исключении из употребления длинноцепочечных триглицеридов. Известно, что средне- и короткоцепочечные триглицериды всасываются в тонком кишечнике в неизменном виде непосредственно в кровеносные сосуды портальной системы, минуя грудной проток, что приводит к уменьшению количества образующейся лимфы [23].

В проведенных ранее исследованиях показана эффективность аналога соматотропного гормона при поражении лимфатических сосудов в качестве альтернативного экспериментального метода, при неэффективности других традиционных способов лечения. Октреотид – пролонгированный аналог соматостатина. Экспериментальными исследованиями показано, что соматостатин, при введении собакам, снижает ток лимфы в грудном протоке, снижает постпрандиальное содержание триглицеридов в лимфе, в основном за счет хиломи-

кронов [1]. Он также оказывает вазоконстрикторный эффект, косвенно снижая лимфатический поток путем увеличения сопротивления артериол селезенки и снижения кишечной перфузии. Не исключено наличие рецепторов к соматостатину в самих лимфатических сосудах, под влиянием которого также происходит их вазоконстрикция и снижение образования лимфы [24,25]. Эффективность Октреотида была доказана при лечении хилоторакса у детей [3,26,27] и взрослых [2,5,28,29,30], однако эффективность этого метода при хилоперикарде изучена недостаточно [6, 31, 32, 33] и требует проведения дальнейших исследований. У наблюдаемого нами пациента с ИБС, сопутствующим сахарным диабетом и рецидивирующим изолированным хилоперикардом после оперативного вмешательства на сердце, на фоне неэффективности консервативной терапии (перикардиоцентез, дренирование перикарда, диетотерапия) лечение Октреотидом привело к нормализации лимфооттока в полости перикарда. Пациент был полностью реабилитирован. Во время лечения не было отмечено побочных эффектов. Динамическое наблюдение за пациентом в течение трех лет не выявило признаков хилореей.

Заключение

Нами представлен случай эффективного лечения синтетическим аналогом соматотропного гормона, Октреотидом, изолированного рецидивирующего хилоперикарда, развившегося после операции коронарного шунтирования у пациента пожилого возраста с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом. В настоящее время терапия Октреотидом входит в Европейские рекомендации по диагностике и лечению хилоперикарда с классом доказательности IIb, уровень С. Таким образом, рассмотренный клинический пример может стать дополнительным основанием для проведения крупных клинических исследований по изучению влияния октреотида на лимфоотток в организме человека, в частности при хилоперикарде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nakabayashi H., Sagara H., Usukura N et al. Effect of somatostatin on the flow rate and triglyceride levels of thoracic duct lymph in normal and vagotomized dogs // *Diabetes*. 1981. Vol. 30(5). P. 440-445. doi: 10.2337/diab.30.5.440.
2. Kelly R.F., Shumway S.J. Conservative management of postoperative chylothorax using somatostatin // *Ann. Thorac. Surg.* 2000. Vol. 69(6). P. 1944-1945. doi: 10.1016/S0003-4975(00)01279-0.
3. Pratap U., Slavik Z., Ofoe V.D. et al. Octreotide to treat postoperative chylothorax after cardiac operations in children // *Ann. Thorac. Surg.* 2001. Vol. 72(5). P. 1740-1742. doi: 10.1016/S0003-4975(01)02581-4.
4. Bhatia C, Pratap U, Slavik Z. Octreotide therapy: a new horizon in treatment of iatrogenic chyloperitoneum // *Arch. Dis. Child.* 2001. Vol. 85(3). P. 234-235. doi: 10.1136/adc.85.3.234.
5. Gabbieri D., Bavutti L., Zacà F. et al. Conservative treatment of postoperative chylothorax with octreotide // *Ital. Heart J.* 2004. Vol. 5(6). P. 479-482.
6. Szabados E, Toth K, Mezosi E. Use of octreotide in the treatment of chylopericardium // *Heart Lung.* 2011. Vol. 40(6). P. 574-575. doi: 10.1016/j.hrtlng.2010.01.004.

7. Adler Y., Charron P., Imazio M., et al. [2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)] // *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2015. Vol. 16(12). P. 702-738. doi: 10.1714/2088.22592.
8. Thomas CS Jr., McGoon DC. Isolated massive chylopericardium following cardiopulmonary bypass // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1971. Vol. 61(6). P. 945-948.
9. R.M., Benson L.N., Williams W.W., Adatia I. Chylopericardium after cardiac operations in children // *Ann. Thorac. Surg.* 2001. Vol. 72(1). P. 193-196. doi: 10.1016/S0003-4975(01)02614-5.
10. Riquet M., Le Pimpec Barthes F., Souilamas R., Hidden G. Thoracic duct tributaries from intrathoracic organs // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. Vol. 73(3). P. 892-899. doi: 10.1016/S0003-4975(01)03361-6.
11. Kan C.D., Wang J.N., Wu J.M., Yang Y.J. Isolated chylopericardium after intrapericardial procedures: possible role of inadvertent right efferent lymphatic trunk injury // *Tex. Heart. Inst. J.* 2007. Vol. 34(1). P. 82-87.
12. Eliskova M., Eliska O., Miller A.J. The lymphatic drainage of the parietal pericardium in man // *Lymphology*. 1995. Vol. 28(4). P. 208-217.
13. Машимбаев Е. К., Малинин А. А. Эпидемиология, патогенез и тактика лечения экстра- и интраторакальных повреждений грудного протока и его притоков в сердечно-сосудистой хирургии. Вестник лимфологии 2009; 3:19-25. / Mashimbaev E. K., Malinin A. A. Etiopathogenesis and diagnostic aspects of postoperative chylothorax in cardiovascular surgery. Vestnik limfologii 2009; 3:19-25.
14. Pollard W.M., Schuchmann G.F., Bowen T.E. Isolated chylopericardium after cardiac operations // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1981. Vol. 81(6). P. 943-946.
15. Karabay B.C., Ugurlucan M., Ziyade S., Isik O. Is the thoracic duct injury the cause of chylopericardium after cardiac surgery performed through median sternotomy? // *Ann. Thorac. Surg.* 2010. Vol. 90(1). P. 360-361. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.11.075.
16. Nguyen D.M., Shum-Tim D., Dobell A.R., Tchervenkov C.I. The management of chylothorax/chylopericardium following pediatric cardiac surgery: a 10-year experience // *J. Card. Surg.* 1995. Vol. 10(4). P. 302-308. doi: 10.1111/j.1540-8191.1995.tb00616.x.
17. Бокерия Л.А., Абалмасов К.Г., Морозов К.М. и соавт. Повреждения грудного лимфатического протока. Анналы хирургии 2007; 2:17-21. / Bockeria L.A., Abalmasov K.C., Morozov K.M. et al. Thoracic lymphatic duct injury. Annali hirurgii 2007; 2:17-21.
18. Гиляревский С.П. Диагностика и лечение заболеваний перикарда. М.: Медиа Сфера, 2004. 80с. / Giljarevskij S.P. Diagnostics and treatment of pericardial diseases. M.: Media Sfera, 2004. 80с.
19. Kanemoto S., Abe M., Ikeda A., Gomi S. Recurrent symptomatic chylopericardium after cardiac surgery in a child // *Pediatr. Cardiol.* 2008. Vol. 29(3). P. 683-685. doi: 10.1007/s00246-007-9125-8.
20. Dib C., Tajik A.J., Park S. et al. Chylopericardium in adults: a literature review over the past decade (1996-2006) // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008. Vol. 136(3). P. 650-656. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.03.033.
21. Лакомкин М.М. Лечебная тактика при синдроме торакальной хилорее: Дис. канд. медиц. наук. М., 2005. / Lakomkin M.M. Lechebnaja taktika pri sindrome torakal'noj hilorei. Cand Doct, Diss. Moscow, 2005.
22. Cerfolio R.J., Allen M.S., Deschamps C. et al. Postoperative chylothorax // *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1996. Vol. 112(5). P. 1361-1365. doi: 10.1016/S0022-5223(96)70152-6.
23. Hashim S.A., Roholt H.B., Babayan V.K., Vanitallie T.B. Treatment of chylothorax with medium-chain triglyceride // *N. Engl. J. Med.* 1964. Vol. 270. P. 756-761. doi: 10.1056/NEJM196404092701502.
24. Torreillas G., Medina J., Díez-Marqués M.L. et al. Mechanisms involved in the somatostatin-induced contraction of vascular smooth muscle cells // *Peptides*. Vol. 20(8). P. 929-935. doi: 10.1016/S0196-9781(99)00083-2.
25. Buettiker V., Hug M.I., Burger R., Baenziger O. Somatostatin: a new therapeutic option for the treatment of chylothorax // *Intensive Care Med.* 2001. Vol. 27(6). P. 1083-1086. doi: 10.1007/s001340100959.
26. Hamdan M.A., Gaeta M.L. Octreotide and low-fat breast milk in postoperative chylothorax // *Ann. Thorac. Surg.* 2004. Vol. 77(6). P. 2215-2217. doi: 10.1016/S0003-4975(03)01464-4
27. Çakar U., Kahvecioğlu D., Yıldız D. et al. Report of a case of neonatal chylothorax that responded to long-term octreotide treatment, and review of the literature // *Turk. J. Pediatr.* 2015. Vol. 57(2). P. 195-7.
28. Kilic D., Sahin E., Gulcan O. et al. Octreotide for treating chylothorax after cardiac surgery // *Tex. Heart. Inst. J.* 2005. Vol. 32(3). P. 437-439.
29. Barbetakis N., Xenikakis T., Efstathiou A., Fessatidis I. Successful octreotide treatment of chylothorax following coronary artery bypass grafting procedure. A case report and review of the literature // *Hellenic J. Cardiol.* 2006. Vol. 47(2). P. 118-122.
30. Ismail N.A., Gordon J., Dunning J. The use of octreotide in the treatment of chylothorax following cardiothoracic surgery // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2015. Vol. 20(6). P. 848-854. doi: 10.1093/icvts/ivv046.
31. Cheng C.S., Uchime C., Kang D. Two cases of chylopericardium after aortic valve surgery // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2013. Vol. 21(5). P. 588-591. doi: 10.1177/0218492312458786.
32. Karaca S., Rager O., Kalangos A. Successful treatment of persistent chylopericardium with somatostatin after operation on ascending aorta // *Ann. Thorac. Surg.* 2014. Vol. 97(4). P. e97-99. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.11.078.
33. Кучеров Ю.И., Яшина Е.В., Жиркова Ю.В. и соавт. Лечение новорожденного с хилотораксом, хилоперикардом и хилоперитонеумом. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2016; 6(1):95-99. / Kuchеров Y.I., Yashina E.V., Zhirkova Y.V. et al. A clinical case of simultaneous treatment chylothorax, chylopericardium and chyloperitoneum in a newborn. Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii 2016; 6(1):95-99.



ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ

VI ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

г. Москва

Октябрь 2018 года

Тезисы принимаются до 01 июля 2018 года

www.eurasian.cardioweb.ru

eurasian@cardioweb.ru



К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ КАРПОВА РОСТИСЛАВА СЕРГЕЕВИЧА

TO THE 80TH ANNIVERSARY OF KARPOV R.S.



8 сентября 2017 г. исполняется 80 лет академику РАН, профессору, доктору медицинских наук, заслуженному деятелю науки, научному руководителю по прикладным исследованиям Томского национального исследовательского медицинского центра (Томского НИМЦ), научному руководителю НИИ кардиологии Томского НИМЦ, заведующему кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии Сибирского государственного медицинского университета Ростиславу Сергеевичу Карпову.

Ростислав Сергеевич Карпов – видный российский ученый-кардиолог, терапевт, основатель известной научной школы, талантливый педагог, представитель известной врачебной династии, достойный ученик патриарха отечественной медицины академика АМН СССР Д.Д. Яблокова.

Карпов Р.С. в 1960 г закончил Томский медицинский институт (ныне ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), получив диплом с отличием по специальности «лечебное дело». Далее

обучался в клинической ординатуре на базе факультетской терапевтической клиники Томского медицинского института (1960–1962 гг.). Был аспирантом кафедры факультетской терапии, где в 1965 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Сравнительная диагностическая ценность некоторых иммунологических и биохимических тестов в распознавании активности ревматического процесса у больных с пороками сердца», а в 1974 г. — докторскую диссертацию «Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующего ревматизма взрослых». С 1979 г. и по сей день Ростислав Сергеевич заведует кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, продолжая традиции старшей и известнейшей терапевтической научной школы.

С 1980 г. ведущим приоритетом профессиональной деятельности Р.С. Карпова является развитие кардиологической науки и практики в Сибири. В 1980 г. он становится заместителем директора по науке, с 1985 г. — директором НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН (ранее — СФ ВКНЦ АМН СССР), ныне — НИИ кардиологии Томского НИМЦ, а с 2015 года — научным руководителем НИИ кардиологии Томского НИМЦ. С 1980 г. по 2015 г. Ростислав Сергеевич также заведовал отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца этого института. В 1980 г. избран членом-корреспондентом АМН СССР, а в 1982 г. — действительным членом АМН СССР (ныне РАН).

Круг научных интересов академика РАН Р.С. Карпова многогранен. Основные направления его исследований — ревматология, кардиология, клиническая фармакология, клиническая и популяционная эпидемиология. Приоритетными являются вопросы атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Совместно с учениками разрабатывает научную проблематику ранней диагностики, лечения и профилактики ИБС, дислипотеидемий, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, кардиомиопатий. Большое внимание уделяется разработке и внедрению в клиническую практику современных ультразвуковых технологий в кардиологии; изучаются патогенетические аспекты коморбидности сердечно-сосудистой и другой патологии. Интенсивно ведутся фундаментальные исследования по созданию наноматериалов для лечения атеросклероза кровеносных сосудов человека. Под его научным руководством выполнен цикл работ в области популяционной кардиологии, что позволило разработать дескриптивную модель риска сердечно-сосудистых заболеваний у взрослого населения среднеурбанизированного города Западной Сибири, обеспечить многолетний мониторинг острых коронарных катастроф на популяционном уровне; впервые в России создать госпитальный Регистр тромбозов легочной артерии.

Ростислав Сергеевич Карпов известен и как крупный организатор науки и здравоохранения. При его непосредственном участии созданы: НИИ кардиологии в Томске (1980), Тюменский кардиоцентр (1985) — филиал НИИ кардиологии (ныне филиал Томского НИМЦ), Томский научный центр СО РАН (1986). Под его руководством впервые в России разработана модель мобильного автоматизированного консультативно-диагностического центра на базе теплохода «Кардиолог» для оказания кардиологической помощи рассредоточено проживающему населению Сибири. При активном участии Р.С. Карпова внедрена сеть аритмологических центров в регионе Сибири и Дальнего Востока. Он является инициатором создания в Сибири специализированной кардиологической помощи детям — в НИИ кардиологии открыто единственное за Уралом отделение детской кардиологии. Р.С. Карпов один из идеологов разработки и внедрения федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в РФ» в регионе Сибири и Дальнего Востока.

Академик Р.С. Карпов - член бюро отделения медицинских наук РАН и Президиума СО РАН; член Европейского и Международного обществ кардиологов, почетный член Болгарского кардиологического общества. Ростислав Сергеевич входит в состав Правления Российского кардиологического общества, председатель Томского областного научно-практического общества кардиологов и геронтологов. На протяжении многих лет (2000-2017 гг.) исполнял обязанности главного внештатного кардиолога Минздрава России в Сибирском Федеральном округе. Карпов Ростислав Сергеевич - главный редактор журнала «Сибирский медицинский журнал» и член редакционных советов 20 научных журналов.

Высочайший профессионализм, полная самоотдача в работе, широта кругозора, доброжелательность и требовательность — этими и другими профессиональными и человеческими качествами Ростислав Сергеевич щедро делится со своими многочисленными соратниками и учениками. Под его руководством выполнено и защищено 42 докторских и 81 кандидатская диссертация. Он является автором более 900 печатных научных работ, в том числе 415 российских и зарубежных статей, 28 монографий, 10 глав в монографиях. Имеет 43 патента и авторских свидетельств на изобретения.

Карпов Ростислав Сергеевич имеет множество наград. Его труд отмечен орденами Трудового Красного Знамени (1981 г.) и Октябрьской революции (1987 г.), орденом Почета (1996 г.), орденом Николая Пирогова «За выдающиеся достижения в медицине» (2005 г.), орденом «За заслуги перед Отечеством IV степени» (2007 г.), медалями «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2001 г.), «За вклад в развитие кардиологии в Сибири» (2010 г.) и рядом других. Он удостоился званий «Заслуженный деятель науки» (2000 г.), «Почетный гражданин города Томска» (1997 г.) и «Почетный гражданин Томской области» (2016 г.). Является лауреатом Государственной премии СССР в области науки и техники (1982), премии имени Н.С. Короткова (2005 г.), национальной премии «Пурпурное сердце» в области кардиологии в номинации «Мэтр кардиологии – 2010 года», Демидовской премии (2015г.) и многих других знаков отличия.

Глубокоуважаемый Ростислав Сергеевич! От всей души поздравляем Вас с юбилеем! Желаем крепкого здоровья, бодрости, энергии, благополучия и долгих лет творческой жизни. .

*Редакционная коллегия журнала
«Кардиологический вестник»*

К 75-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА СЕРГИЕНКО ВЛАДИМИРА БОРИСОВИЧА

TO THE 75TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR SERGIENKO V.B.



18 декабря 2017 года отмечает свой 75-летний юбилей выдающийся отечественный радиолог, профессор Владимир Борисович Сергиенко.

Владимир Борисович Сергиенко руководит отделом радионуклидной диагностики НИИ клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России с 1984 года. 49 лет трудовой биографии Владимира Борисовича связаны с радионуклидной диагностикой, из них 33 года – в стенах ВКНЦ АМН СССР, ФГБУ РКНПК МЗ РФ, ныне ФГБУ НМИЦ Кардиологии МЗ РФ.

В.Б. Сергиенко родился 18 декабря 1942 года в Москве. После окончания Московского Медицинского стоматологического института в 1966 году, работал врачом в Струнинской районной больнице Владимирской области. В 1968 году В.Б. Сергиенко приходит в новаторскую для отечественной медицинской науки отрасль – радионуклидную диагностику. С 1968 по 1973 год он работает в радиоизотопной лаборатории ВНИИ гастроэнтерологии (директор – академик В.Х. Василенко). В 1972 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Количественная оценка скеннограмм при хронических заболеваниях печени». С 1973 по 1979 год В.Б. Сергиенко – старший научный сотрудник отдела Клинической физиологии НИИ скорой помощи им. А.В. Склифосовского, руководитель вновь созданной в 1973 году радиоизотопной лаборатории. В 1979 году назначен заведующим отделением радиоизотопной диагностики ЦКБ Четвертого Главного управления при МЗ СССР. В 1984 году В.Б. Сергиенко приглашен академиком Е.И. Чазовым возглавить отдел радионуклидной диагностики НИИ Клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ВКНЦ АМН СССР.

В период с 1980 по 1983 год Владимир Борисович первым в СССР внедрил в клиническую практику новый диагностический метод – однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ). Передовые работы В.Б. Сергиенко, посвященные возможностям применения ОЭКТ в кардиологии, пульмонологии, неврологии, гастроэнтерологии и эндокринологии, опубликованные в 1980-1985 годах в ведущих научных изданиях страны, стали основополагающими для отечественной радионуклидной диагностики и радиологии в целом, и легли в основу докторской диссертации на тему «Однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Опыт клинического применения» (1985).

В 1988 году В.Б. Сергиенко присвоено ученое звание профессора. В 1991 году, в составе коллектива авторов, В.Б. Сергиенко присуждена Премия Совета Министров СССР за разработку отечественного радиофармпрепарата – ²⁰¹Tl-хлорида таллия, до настоящего времени широко используемого в качестве маркера жизнеспособности и нарушений клеточной перфузии миокарда. В 2000-х годах Владимир Борисович был избран председателем Московского общества радионуклидной диагностики, работал в должности внештатного Главного радиолога Минздрава РФ, советником по медицине Руководителя Федерального Агентства РФ по атомной энергии. Был назначен председателем НТС Росатома РФ, работал экспертом ВАК. В 2010 году по инициативе руководства НИЦ «Курчатовский институт» был назначен координатором рабочей группы по разработке концепции развития ядерной медицины в стране. С 2015 года является экспертом РАН по ядерной медицине.

В.Б. Сергиенко на протяжении многих десятилетий ведет интенсивную научную и педагогическую работу, является автором более 400 научных работ, среди которых 8 патентов и 4 монографии, ряд изданий методических рекомендаций по методикам радионуклидной диагностики. Под его руководством разработан ряд новых радиофармпрепаратов и продолжают экспериментальные исследования по ранней диагностике патологических процессов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Владимир Борисович является членом Европейского общества ядерной медицины (EANM), членом правления общества Ядерной медицины, входит в состав редколлегии журналов «Вестник Рентгенологии и Радиологии», «Медицинская Физика» и «Кардиологический Вестник». Владимир Борисович – руководитель и консультант 6 докторских и 53 кандидатских диссертаций, многие из его учеников в настоящее время являются ключевыми специалистами в области отечественной ядерной медицины.

От имени редакции журнала «Кардиологический Вестник», сотрудников отдела радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, Общества Ядерной Медицины и многочисленных учеников, сердечно поздравляем Владимира Борисовича Сергиенко с юбилеем, и желаем дальнейшей плодотворной научной деятельности и крепкого здоровья.

*Редакционная коллегия журнала
«Кардиологический вестник»*

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

| НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ | МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ | ДАТА | ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК |
|---|---------------------|-----------------------|---|
| Ноябрь 2017 | | | |
| 4th European Congress on eCardiology and eHealth | Berlin, Germany | 08.11.2017-10.11.2017 | http://www.e-cardiohealth.com/ |
| ANA's Scientific Sessions 2017 | Anaheim, California | 10.11.2017-15.11.2017 | http://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/MeetingsLiveCME/ScientificSessions/UCM_316900_Scientific-Sessions.jsp |
| 9й Ежегодный международный конгресс кардиологов ВIT (ICC-2017) | Сингапур | 15.11.2017-17.11.2017 | http://www.bitcongress.com/icc2017/default.asp |
| Annual Conference on Hypertension & Cardio Metabolism | Atlanta, USA | 16.11.2017-17.11.2017 | http://hypertension.cmesociety.com/ |
| X Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии 2017» | Москва, Россия | 22.11.2017-24.11.2017 | http://cardioweb.ru/conferentions/item/778 |
| 6-я межрегиональная конференция «Актуальные вопросы профилактики внезапной сердечной смерти» | Брянск, Россия | 24.11.2017 | http://www.scardio.ru/events/6ya_mezhregionalnaya_konferenciya_aktualnye_voprosy_profilaktiki_vnezapnoy_serdechnoy_smerti/ |
| Декабрь 2017 | | | |
| The ICI Meeting 2017 - Innovations in Cardiovascular Interventions | Tel Aviv, Israel | 03.12.2017-05.12.2017 | http://www.scardio.ru/events/the_ici_meeting_2017__innovations_in_cardiovascular_interventions/ |
| Научно-практический форум «Российская неделя здравоохранения-2017» | Москва, Россия | 04.12.2017-08.12.2017 | http://www.scardio.ru/events/nauchnoprakticheskiy_forum_rossiyskaya_nedelya_zdravoohraneniya2017/ |
| Всероссийская научно-практическая конференция с конкурсом работ молодых ученых «Актуальные проблемы дислипидемий и атеросклероза» | Кемерово, Россия | 07.12.2017-08.12.2017 | http://www.scardio.ru/events/vserossiyskaya_nauchnoprakticheskaya_konferenciya_s_konkursom_rabot_molodyh_uchenyh_aktualnye_problemy_dislipidemiy_i_ateroskleroza/ |
| КОНГРЕСС СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 2017 | Москва, Россия | 8.12.2017-9.12.2017 | http://congress.ossn.ru |
| V Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия» | Москва, Россия | 13.12.2017-14.12.2017 | http://cardioweb.ru/conferentions/item/779 |
| Февраль 2018 | | | |
| 4TS 2017 conference | Dubai, UAE | 15.02.2018-17.02.2018 | www.4tsconference.com |

ПРАВИЛА

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

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

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

1. ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

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

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

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

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

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

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

2. ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

2.1. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

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

2.3. Статьи направляются на рецензию специалистам, занимающимся проблематикой, одноименной или близкой с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. Для проведения рецензирования рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться как члены редакционной коллегии/редакционного совета журнала, так и внешние рецензенты – высококвалифицированные ученые и признанные специалисты, обладающие профессиональными знаниями и опытом работы по тематике рецензируемых материалов, и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. В случае если статья касается широкого спектра вопросов, рецензирование осуществляется большим числом рецензентов, чем один.

2.4. Рецензию рецензенты направляют в редакцию журнала, и она рассматривается на очередном заседании редакционной коллегии с принятием решений: а) о целесообразности публикации статьи; б) об отказе в публикации статьи, мотивированном на основе заключения рецензента либо на основе выводов членов редколлегии; в) о необходимости переработки (доработки) статьи в соответствии с замечаниями рецензента (рецензентов) и членов редакционной коллегии.

2.5. Редакция направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

2.6. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

2.7. Статьи, получившие положительный отзыв рецензента (рецензентов) и принятые к печати решением редакционной коллегии, включаются в состав очередного выпуска журнала и направляются в издательство, выпускающее журнал.

3. ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

3.1. Общие правила

Титульный лист (всё на русском и английском языках) должен содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- 2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, учёное звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);
- 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- 4) колонтитул (сокращённый заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

Резюме (на русском и английском языках) должно быть структурированным:

- а) цель исследования;
- б) материал и методы;
- в) результаты;
- г) заключение. Объём резюме должен быть не более 300-350 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

Текст

Объём оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3-4 страниц. Объём лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

3.2. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру

Введение. В нём формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние во-

проса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведённые в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию её в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

Библиография (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно. За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы. Если в литературной ссылке допущены явные неточности или она не упоминается в тексте статьи, редакция оставляет за собой право исключить ее из списка.

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). При этом желательно, чтобы фамилии и инициалы авторов были написаны так, как автор уже цитируется в английском варианте, чтобы не было путаницы. Если транслитерация не совпадает с таким написанием, фамилия должны быть исправлены не по транслитерации.

3.3. Порядок составления списка литературы:

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после

фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «at al»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители.

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка даётся на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через две косых линии – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала через две косые приводятся сокращённое название журнала, через точку – год издания, затем том и номер отечественного журнала (между ними запятая), после точки номер первой и последней (через дефис) страницы.

По требованию международных баз данных в конце литературной ссылки англоязычной и русскоязычной (где имеется) необходимо проставлять цифровой идентификатор объекта – индекс DOI – для повышения востребованности и цитируемости научных работ.

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия зарубежных периодических изданий может быть представлены сокращенно, их можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Названия российских изданий НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ необходимо писать полностью без сокращения для обеспечения цитирования в международных базах данных.

3.4. Примеры оформления пристатейной литературы:

Статья в журнале

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царёва Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив 2014; 9:4–23. / Chazova I.Ye., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Therapevtichesky arhive 2014; 9:4–23.
2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17. P. 1694–1702.
3. Bonow R. O. New insights into the cardiac natriuretic peptides. Circulation. 1996. Vol. 93(11). P. 1946–1950. doi: 10.1161/01.CIR.93.11.1946.

Книги и монографии

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998. / Voloshin A.I., Subbotin Y.K. Illness and health: two sides of the adaptation. M.: Medicine, 1998.
2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. 234 с.

Глава в книге или монографии

1. Ноздрачев А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8–89. / Nozdrachëv A. D. Functional morphology of the cardiovascular system. Diseases of the cardiovascular system / Ed. Chazov Ye. I. M.: Medicine, 1997. С. 8–89.
2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465–478.

