

**ФГБУ «НИИЦ кардиологии»
Минздрава России**
Издательство «Медиа Сфера»

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

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

Издательство «Медиа Сфера»:

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

Адрес для корреспонденции:

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

Адрес редакции:

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

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

Сотрудники редакции:

А.Л. Комаров (научный редактор)
Тел.: +7-495-414-72-77
М.В. Костюкевич

Оригинал-макет изготовлен
Издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, Е.Л. Коган
Корректор: Т.Д. Малышева

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

Индексы по каталогу ООО «Агентство «Книга-Сервис»
29573 — на год, 38935 — на полугодие.

Подписано в печать 22.06.18
Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.
Усл. печ. л. 10,5
Заказ 18-Z-1068
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 13

№2·2018

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.С. Галявич (Казань, Россия), член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.
С.П. Голицын (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
В.И. Капелько (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.М. Караськов (Новосибирск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Р.С. Карпов (Томск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Ю.А. Карпов (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
В.В. Кухарчук (Москва, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
И.В. Медведева (Тюмень, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Е.В. Ошепкова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
Л.В. Розенштраух (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.
А.Н. Самко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
В.Б. Сергиенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
В.Н. Смирнов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.
С.Н. Терещенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
С.К. Терновой (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
В.Н. Титов (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
В.А. Ткачук (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.
Г.Г. Хубулава (Санкт-Петербург, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
В.П. Ширинский (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения), академик НАН, профессор, д.м.н.
В.А. Азизов (Баку, Азербайджан), профессор, д.м.н.
О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия), профессор, д.м.н.
П.Я. Довгалецкий (Саратов, Россия), профессор, д.м.н.
А.Н. Закирова (Уфа, Россия), профессор, д.м.н.
Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан), профессор, д.м.н.
В.З. Ланкин (Москва, Россия), профессор, д.б.н.
В.П. Масенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.Г. Мрочек (Минск, Белоруссия), академик НАН РБ, профессор, д.м.н.
Ю.П. Никитин (Новосибирск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
М.Ю. Огарков (Кемерово, Россия), профессор, д.м.н.
О.Д. Остроумова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.Ю. Постнов (Москва, Россия) д.м.н.
А.Н. Рогоза (Москва, Россия), профессор, д.б.н.
С.В. Шлык (Ростов-на-Дону, Россия), профессор, д.м.н.

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

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

Russian Cardiology Bulletin

№ 2' 2018

Vol. XIII

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

MEDIA SPHERA Publishing Group:

Dmitrovskoe sh. 46-2, Moscow,

127238 Russia

Tel. +7 (495) 482 4329

Fax: +7 (495) 482 4312

E-mail: info@mediasphera.ru

www.mediasphera.ru

Correspondence address:

Moscow, P.O. Box 54, 127238 Russia

Media Sphera

Advertising department: +7 (495) 482 0604

E-mail: reklama@mediasphera.ru

Subscription department:

+7 (495) 482 5336

E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Address of the editorial office:

121552, Russian Federation, Moscow

3-rd Cherepkovskaya, 15 a

Phone: +7-495-414-72-77

Komarov A.L. (scientific editor)

Kostyukovich M.V.

e-mail: vestnik@cardioweb.ru

<https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik>

Russian Cardiology Bulletin

Vol. 13

№2·2018

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Moscow, Russia)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

E.V. Parfenova (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

A.A. Skvortsov (Moscow, Russia)

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

G.G. Hubilava (Saint-Petersburg, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

A.M. Karaskov (Novosibirsk, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

L.V. Rozenshtau (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.N. Titov (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia), V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan),
O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia), P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia),
A.N. Zakirova (Ufa, Russia), R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan),
V.Z. Lankin (Moscow, Russia), V.P. Masenko (Moscow, Russia),
A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus), Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia),
M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia), O.D. Ostroumova (Moscow, Russia),
A.Yu. Postnov (Moscow, Russia), A.N. Rogoza (Moscow, Russia),
S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia)

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова
Вклад Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в изучение проблемы легочной гипертензии

Е.В. Блинова, Т.А. Сахнова, Е.С. Юрасова, А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев
Фонокардиография: новые возможности в свете цифровых технологий

Р.А. Агаева, Н.М. Данилов, Г.В. Шелкова, О.В. Сагайдак, Ю.Г. Матчин, И.Е. Чазова
Место интервенционных методов лечения больных рефрактерной артериальной гипертензией в современной кардиологии

О.В. Куликова, Р.П. Мясников, А.Н. Мешков, М.С. Харлап, С.Н. Корецкий, Е.А. Мершина, В.Е. Синицын, О.М. Драпкина
Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка — клиническая и генетическая характеристика

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ю.В. Данилушкин, Ю.Г. Матчин, Н.С. Шамрина, Д.С. Бубнов, Г.А. Сильвестрова, Р.В. Атанесян, А.Б. Басинкевич, Г.В. Рябыкина, Ф.Т. Агеев
Оценка безопасности ранней выписки больных после эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях с использованием суточного и телеметрического мониторинга электрокардиограммы

А.Л. Комаров, Е.С. Новикова, А.Б. Добровольский, Е.Б. Яровая, Е.В. Гуськова, А.Н. Самко, Е.П. Панченко
Прогностическое значение оценки по шкале DAPT и уровня D-димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам

В.Л. Лакомкин, А.А. Абрамов, В.В. Грамович, О.Н. Выборов, Е.В. Лукошкова, В.В. Ермишкин, В.И. Капелько
Соотношение диастолической и систолической дисфункции миокарда при доxorубициновой кардиомиопатии

А.М. Карпов, А.Н. Рвачева, В.П. Масенко, В.Г. Наумов
Взаимосвязь уровня содержания в крови Т-хелперов, экспрессирующих рецептор CCR4, и концентрации хемокина CCL17 с тяжестью коронарного атеросклероза

М.В. Зыков, В.В. Кашталап, И.С. Быкова, А.И. Герман, В.Н. Каретникова, О.Л. Барбараш
Связь мультиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом

В.Э. Олейников, Е.А. Шиготарова, С.В. Евстигнеев, М.В. Краснов, Ю.А. Барменкова
Факторы, влияющие на досуточную летальность при инфаркте миокарда

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач, М.А. Саидова, О.В. Стукалова, И.В. Жиров, Ю.С. Житная, О.Ю. Нарусов, С.Н. Терещенко
Эндомиокардиальный фиброз: состояние проблемы и описание клинического случая его спорадического развития у пациентки европеоидной расы

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

REVIEW ARTICLES

4 *T.V. Martynyuk, I.Ye. Chazova*
Contribution of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov in the studying the problem of pulmonary hypertension

15 *E.V. Blinova, T.A. Sakhnova, E.S. Yurasova, A.E. Komlev, T.E. Imaev*
Phonocardiography: new opportunities in the light of digital technologies

22 *R.A. Agaeva, N.M. Danilov, G.V. Shelkova, O.V. Sagaydak, Yu.G. Matchin, I.E. Chazova*
The role of intervention methods of treatment of patients with resistant hypertension in contemporary cardiology

26 *O.V. Kulikova, R.P. Myasnikov, A.N. Meshkov, M.S. Kharlap, S.N. Koretskiy, E.A. Merzhina, V.E. Sinityn, O.M. Drapkina*
Non-compaction cardiomyopathy of the left ventricular is a clinical and genetic characteristic

ORIGINAL ARTICLES

32 *Yu.V. Danilushkin, Yu.G. Matchin, N.S. Shamrina, D.S. Bubnov, G.A. Silvestrova, R.B. Atanesyan, A.B. Basinkevich, G.V. Ryabikina, F.T. Ageev*
Evaluation of safety of early discharge after coronary stenting with Holter and telemetric ECG monitoring

39 *A.L. Komarov, E.S. Novikova, A.B. Dobrovolsky, E.B. Yarovaya, E.V. Guskova, A.N. Samko, E.P. Panchenko*
Prognostic significance of DAPT scale and D-Dimer level in patients treated with elective PCI

48 *V.L. Lakomkin, A.A. Abramov, V.V. Gramovich, O.N. Vyborov, E.V. Lukoshkova, V.V. Ermishkin, V.I. Kapelko*
Relationship between diastolic and systolic myocardial dysfunction at doxorubicin cardiomyopathy

53 *A.M. Karpov, A.V. Rvacheva, V.P. Masenko, V.G. Naumov*
The relationship between blood-levels of CCR4 expressing t-helper cells and chemokine CCL17 with the severity of coronary atherosclerosis

59 *M.V. Zykov, V.V. Kashtalap, I.S. Bykova, A.I. German, V.N. Karetnikova, O.L. Barbarash*
The relationship between multimorbidity and cardiovascular risk in patients with acute coronary syndrome

66 *V.E. Oleynikov, E.A. Shigotarova, S.V. Evstigneev, M.V. Krasnov, Yu.A. Barmenkova*
Factors affecting the daily mortality in myocardial infarction

CLINICAL CASE

72 *A.A. Safiullina, T.M. Uskach, M.A. Saidova, O.V. Stukalova, I.V. Zhiron, Yu.S. Zhitnaya, O.Yu. Narusov, S.N. Tereshchenko*
Endomyocardial fibrosis: state of the problem and description of clinical case of sporadic development in the patient of the Caucasian race

80 INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

82 INSTRUCTION FOR AUTHORS

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20181324>

Вклад Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в изучение проблемы легочной гипертензии

Т.В. МАРТЫНЮК, И.Е. ЧАЗОВА

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

За последнее десятилетие в нашей стране значительно возрос интерес к проблеме легочной гипертензии. Лекарственные препараты специфической терапии, применяемые при легочной артериальной гипертензии с начала XXI века, обеспечили уверенность российских врачей в возможности реализации современной стратегии медикаментозного лечения, направленной на достижение установленных терапевтических целей. В статье представлены основные результаты исследований, выполненных в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, посвященных изучению патогенеза, подходов к диагностике и лечению пациентов с различными формами легочной гипертензии.

Ключевые слова: Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, национальный регистр, легочная гипертензия.

Contribution of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov in the studying the problem of pulmonary hypertension

T.V. MARTYNYUK, I.YE. CHAZOVA

The Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Federal State Institution «National Medical Research Center of Cardiology», Moscow, Russia

During the last decade the interest to the problem of pulmonary hypertension has significantly increased in our country. The drugs of specific therapy, used for pulmonary arterial hypertension since the beginning of the XXI century, ensured the confidence of Russian doctors in the possibility of implementing the modern strategy of drug treatment aimed at achieving established therapeutic goals. The paper presents the main results of studies performed at the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, devoted to the study of pathogenesis, approaches to diagnosis and treatment of patients with various forms of pulmonary hypertension.

Keywords: the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, national registry, pulmonary hypertension.

Сведения об авторах:

Мартынюк Тамила Витальевна — д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.А. Пирогова; тел.: +7(495)414-6450; e-mail: trukhiniv@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна — академик РАН, проф., директор Института клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, руководитель отдела гипертензии; тел.: +7(495)414-6305; e-mail: chazova@hotmail.com

За последнее десятилетие в нашей стране значительно возрос интерес к проблеме легочной гипертензии (ЛГ). С 90-х годов прошлого века за рубежом наметился существенный прогресс в лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Лекарственные препараты так называемой ЛАГ-специфической терапии с начала XXI века обеспечили уверенность российских врачей в возможности реализации современной стратегии медикаментозного лечения, направленной на достижение установленных терапевтических целей.

В отечественной практике с 60–70-х годов XX века Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова стал первым научным учреждением, в котором началось интенсивное изучение различных аспектов этой многоликой патологии. История изучения ЛГ в нашей стране связана с проблемами редкого тяжелого заболевания — первичной или, как называют ее в настоящее время, иди-

опатической ЛГ (ИЛГ). Профессор Н.М. Мухарлямов впервые представил детальную характеристику клинической картины заболевания, описал факторы, провоцирующие возникновение и прогрессирование патологии, определил основные варианты клинического течения [1, 2]. Идеи выдающегося ученого нашли подтверждение в работах учеников и последователей. В частности, высказанная им в 60-е годы XX века гипотеза о необходимости проведения антикоагулянтной и дезагрегантной терапии у больных этой категории нашла подтверждение в дальнейших работах [2]. И.Е. Чазова детально описала морфологическую картину ИЛГ, показала поражение всех оболочек сосудистой стенки мелких легочных артерий (ЛА) от интимы до адвентиции, частое вовлечение в патологический процесс мелких вен и венул, формирование тромбов *in situ* [3, 4].

В 90-е годы вазоконстрикция стала рассматриваться в качестве одного из важнейших компонентов заболевания

© Мартынюк Т.В., Чазова И.Е., 2018

[2, 5]. Лекарственная терапия ИЛГ в 70—80-е годы прошлого века включала вазодилататоры, диуретики, антикоагулянты, однако их эффективность была ограничена. Лишь 5—10% больных отвечают на антагонисты кальция [6]. У большинства пациентов отсутствует резерв вазореактивности, и длительность жизни таких пациентов после установления диагноза не превышала 2—5 лет от дебюта клинических симптомов [6].

В настоящее время ИЛГ рассматривается как эталонная форма ЛАГ (группа 1) — патологии мелких ЛА, характеризующейся пролиферативными изменениями сосудистой стенки и выраженным ремоделированием легочного сосудистого русла. Прогрессивное повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) приводит к дисфункции правого желудочка (ПЖ) и смерти больных.

Изучение патогенеза ЛАГ. Современные теории патогенеза ЛАГ рассматривают дисфункцию или повреждение эндотелия в качестве ключевого механизма развития вазоконстрикции и ремоделирования легочных сосудов [2, 7]. Дисфункция эндотелия (ДЭ) приводит к дефициту вазодилатирующих и антипролиферативных веществ (оксид азота NO и простациклин) наряду с повышенной продукцией вазоактивных медиаторов, дающих вазоконстриктивный и пролиферативный эффекты (тромбоксан A_2 и эндотелин-1 — ЭТ-1) [2, 3]. При исследовании вазоактивных медиаторов у пациентов с ЛАГ выявлены повышенная продукция тромбоксана и дефицит вазодилатора простациклина [4, 7]. В работе С.Н. Наконечникова и соавт. при исследовании показателей ДЭ выявлено, что у больных ИЛГ уровни тромбоксана B_2 (TxV₂) и ЭТ-1 в периферической крови существенно превышали контрольные значения, в то время как уровни метаболитов простациклина — 6-кето-простагландин $F1\alpha$ и NO — не отличались от контрольных. Авторы рассматривали увеличение продукции простациклина и NO в качестве возможной компенсаторной реакции в ответ на эффекты вазоконстрикторов (ЭТ-1, TxV₂), а также ангиотензина II (АП II) [8].

У 22 пациентов с ИЛГ по сравнению с группой контроля (10 здоровых добровольцев) анализировались транслегочные концентрации ряда вазоактивных медиаторов. Во время катетеризации правых отделов сердца (КПОС) и левого желудочка (ЛЖ) брали образцы крови из желудочков сердца для изучения транслегочного градиента, отражающего локальное содержание вазоактивных медиаторов в системе легочных сосудов [9]. У больных ИЛГ определяли максимальные концентрации ЭТ-1 и TxV₂ в крови из ЛЖ по сравнению с их уровнями в ПЖ, что свидетельствует о достоверном увеличении их содержания в легочном кровотоке. Если в физиологических условиях в легких, по-видимому, происходит инактивация ЭТ-1 и TxV₂, о чем свидетельствуют их более высокие уровни в ПЖ в контроле, то при ИЛГ, вероятно, увеличивается их продукция в легочном сосудистом эндотелии, при этом нельзя исключить нарушение утилизации вазоактивных веществ в легких.

ДЭ является универсальным патогенетическим звеном при ЛАГ, поскольку нарушения вазоактивных медиаторов определяются у больных с различными формами заболевания. Так, уровни TxV₂ и ЭТ-1 в периферической крови превышали контрольные значения не только в группе ИЛГ, но и при ЛАГ вследствие системной склеродермии (ЛАГ-ССД) или врожденных пороков сердца (ЛАГ-ВПС) [10]. Уровни 6-кето-простагландин $F1\alpha$ у

больных с ИЛГ и ЛАГ-ССД не отличались от контрольных. Его содержание у больных с ЛАГ-ВПС было достоверно ниже, чем в контроле. У больных с ЛАГ различной этиологии уровни метаболитов NO находились в пределах контрольных значений. Эти данные согласуются с работой R. Tuder и соавт., которые выявили сниженную экспрессию простациклинсинтазы в мелких ЛА при этой патологии [11]. A. Giaid и соавт. в иммуногистохимических исследованиях показали низкую экспрессию NO-синтазы в легочных сосудах у больных с ИЛГ по сравнению с контролем [12].

Основными патофизиологическими феноменами ЛАГ являются вазоконстрикция, редукция легочного сосудистого русла, снижение эластичности легочных сосудов, их облитерация вследствие тромбоза *in situ* и пролиферации гладких мышечных клеток (ГМК) [2, 6, 10]. Процессы вазоконстрикции связаны с дисбалансом вазоактивных медиаторов и дисфункцией калиевых каналов ГМК. ИЛГ в отличие от других форм ЛАГ характеризуется значительным повышением уровней TxV₂, ЭТ-1 в отсутствие клинически значимых отклонений вазодилаторов, т.е. при нормальных значениях уровней вазодилатирующих медиаторов.

При изучении состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), по нашим данным, имеется значительное повышение уровня АП II не только при ИЛГ, но при ассоциированных формах (ЛАГ-ССД и ЛАГ-ВПС) [10, 13]. Это согласуется с результатами экспериментальных и клинических работ, в которых показано, что продукция АП II увеличивается в легких при различных формах ЛАГ [14]. В группе ИЛГ наблюдалось достоверное повышение концентрации альдостерона по сравнению с контролем, а также с группами ЛАГ на фоне ССД и ВПС. Активность ренина плазмы у больных с ЛАГ в среднем не превышала контрольных значений. У больных с ЛАГ различной этиологии активность РААС возрастала по мере усугубления функциональных нарушений [10, 13]. Эти результаты подчеркивают роль главного эффектора РААС — мощного вазоконстриктора АП II, длительное действие которого связано с нарушением структуры сосудистой стенки, повышением сосудистого тонуса и формированием ремоделирования сосудов при ЛАГ [15]. При гипоксической ЛГ обнаруживаются существенно повышенные уровни АП II — главного вазоактивного компонента РААС, который, возможно, усиливает вазоконстрикцию легочных сосудов в условиях гипоксемии.

При изучении коагулологических параметров у больных с различными формами ЛАГ, по данным Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, некоторое повышение уровня фибриногена отмечено в периферической крови у больных с ИЛГ, ЛАГ-ССД и ЛАГ-ВПС [10]. При этом достоверных различий между группами не выявлено, а максимальные уровни фибриногена отмечались в группе ЛАГ-ВПС. Уровни D-димера находились в пределах нормы и не различались между группами. При изучении показателей противосвертывающей системы уровни протеина С и антитромбина III были достоверно ниже, чем в контроле, исключительно в группе ИЛГ. В группах ЛАГ на фоне ССД или ВПС уровни протеина С и антитромбина III не отличались от контрольных значений и были достоверно выше, чем у больных ИЛГ [10].

Иммунопатологические и провоспалительные процессы играют важную роль при ИЛГ и составляют сложную сеть взаимодействий, включающую клеточные эле-

менты, провоспалительные цитокины, хемокины и факторы роста [8, 16]. В периферической крови у пациентов с ИЛГ отмечаются повышенные уровни MIP1a и молекул адгезии sVCAM не только по сравнению с контролем, но и с уровнями у больных ЛГ вследствие хронической обструктивной болезни легких [17]. У пациентов с ИЛГ наблюдались наиболее высокие уровни фракталкина, который относится к факторам, приводящим к пролиферации эндотелиальных клеток и ГМК ЛА [18]. Продукция лиганда фракталкина — CX3CL1 приводит к притоку лимфоцитов и моноцитов, которые продуцируют большое количество провоспалительных интерлейкинов (IL). Показано, что в зависимости от концентрации фракталкина клетки иммунной системы по-разному реагируют на стимуляцию [8, 19].

В Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова изучалось состояние системы цитокинов у больных ИЛГ по сравнению с таковым у пациентов с ЛАГ-ССД [10]. Уровни IL-1β у больных с ИЛГ в среднем существенно превышали значения в группе ЛАГ-ССД. При ЛАГ-ССД только у 14,2% больных в отличие от 33% больных с ИЛГ уровни IL-1β были выше, чем в контроле. В ряде работ у больных ИЛГ также выявлялось повышение содержания этого IL, ответственного за активацию лимфоцитов и нейтрофилов, индукцию хемотаксиса макрофагов. IL-1β снижает активность цАМФ в ГМК ЛА, индуцируя циклооксигеназу-2 и высвобождение простаноидов, которые участвуют в каскаде воспалительных реакций [17]. Содержание IL-6 исходно было повышено по сравнению с контролем в обеих группах больных, при этом имелась тенденция к более высокому уровню IL-6 в группе ИЛГ. В экспериментальных работах показано, что повышение уровня IL-6 влияет на экспрессию гена *BMPR2*, что указывает на ассоциацию генетических и воспалительных факторов в патогенезе ЛАГ [11].

Содержание IL-8 и IL-10 в группе ЛАГ-ССД в отличие от группы ИЛГ достоверно превышало контрольные значения [10]. Хемоаттрактант IL-8 усиливает адгезивные свойства нейтрофилов, вызывает миграцию клеток и рассматривается как активный участник острой воспалительной реакции. Это может объяснить заинтересованность данного IL у больных с ССД.

Уровень интерферона у больных обеих групп не различался. Роль этого плейотропного цитокина, который активирует макрофаги, усиливает взаимодействие иммунных Т-лимфоцитов с нелимфоидными клетками, при ЛАГ мало изучена. На основании данных литературы можно предположить, что его дефицит влияет на воспалительный компонент патогенеза заболевания [8]. Содержание MIP1a и молекул адгезии у больных с ЛАГ различной этиологии было повышено, в то время как уровни TNFα были достоверно выше в группе ИЛГ [10].

Таким образом, дисбаланс между тромботическими, митогенными, провоспалительными, вазоконстриктивными факторами и механизмами обратного действия — антикоагулянтными, антимиогенными, вазодилатирующими, способствует вазоконстрикции, тромбозам, пролиферативным и воспалительным изменениям в легочном микроциркуляторном русле [4]. Секретция вазоактивных медиаторов выраженного вазоконстрикторного действия способствует развитию тромбоза *in situ*, трансформируя состояние легочного сосудистого русла из обычного антикоагулянтного (вследствие освобождения простаглицина и ингибитора тканевого активатора плазминогена) в про-

коагулянтное. В результате образуется порочный круг: повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к ремоделированию легочных сосудов, прогрессированию обструкции и окклюзии сосудов. Развитие и прогрессирование патологических обструктивных процессов в легочных сосудах приводит к повышению ЛСС и давления в ЛА, перегрузке и декомпенсации ПЖ [3, 4, 6]. Функция ПЖ является главной детерминантой функциональной способности и прогноза у больных с ИЛГ [6]. В то время как гипертрофия и дилатация ПЖ формируются за счет увеличения посленагрузки при повышении ЛСС, адекватность компенсаторного ответа ПЖ, т.е. поддержание ударного объема, весьма индивидуальна.

Наследственный аспект патологии. С 2003 г. термин «идиопатическая легочная гипертензия» объединяет только спорадические случаи заболевания [3]. Семейные формы ЛАГ и случаи с доказанными генетическими нарушениями в клинической классификации объединяются в рубрике «наследуемая ЛАГ». Генетические исследования показали, что почти 70% пациентов с семейной формой ЛАГ и 10–20% пациентов со спорадической формой ИЛГ имеют гетерозиготные мутации в гене рецептора 2-го типа белка костного морфогенеза (bone morphogenetic protein receptor type 2 — *BMPR2*) [20]. *BMPR2* является рецептором белков суперсемейства трансформирующего β-фактора роста (transforming growth factor superfamily — TGF-β) таких, как активин, ингибин, факторы роста и дифференцировки. Взаимодействие *BMPR2* с лигандом приводит к запуску каскада системы Smad, которая служит модулятором транскрипции некоторых генов [21]. Кроме того, BMP-сигналинг влияет на пролиферацию, апоптоз и миграцию эндотелиальных клеток и ГМК. Мутации в гене *BMPR2*, состоящего из 13 экзонных участков, могут влиять на различные функции рецептора, такие как лигандсвязывающая функция, механизм сигнализации и взаимодействие рецептора с цитоскелетом [22].

А.Ю. Постнов и соавт. при таргетном секвенировании на платформе секвенатора GS Junior (454/Roche), с выравниванием прочтений на референсную последовательность генома человека GRCh37/hg19, провели секвенирование ДНК у 45 пациентов с ИЛГ и 3 пациентов с семейным анамнезом ЛАГ методом направленного отбора генов NimbleGen Sequence Capture на базе системы GS Junior Titanium («Roche»). У 19 пациентов были выявлены 8 нуклеотидных вариантов в кодирующей части гена, из них ранее не описаны 2 варианта нуклеотидных последовательностей. Три нуклеотидных варианта являются патогенными и приводят к образованию стоп-кодонов W13*, R147*, Q450* (нонсенс-вариант). Два нуклеотидных варианта меняют аминокислотную последовательность белка Y407C и S775N (миссенс-вариант). Три нуклеотидных варианта L200L, E768E и R937R не приводят к замене аминокислоты и характеризуются как доброкачественные или вероятно доброкачественные. Все обнаруженные варианты находились в 1, 4, 5, 9, 10 и 12-м экзонах гена *BMPR2*. К настоящему времени найдено несколько сотен вариантов последовательности нуклеотидов в интронах гена, многие из которых не встречались у лиц контрольной группы и не описаны в базах данных. Вопрос об их патогенности нуждается в дальнейшем изучении. Важно расширить поиск генетических нарушений, обследовать прямых родственников пациентов для выявления найденных вариантов последовательности гена и возможных признаков ЛАГ.

Известно, что после перенесенного эпизода острой тромбоэмболии системы ЛА (ТЭЛА) у 0,1–9,1% пациентов развивается хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ) [23]. Выявлены факторы риска развития венозных тромбоэмболий: дефицит антитромбина, мутация в гене протромбина (*G20210A*), дефицит протеинов С и S, мутация в гене фактора V (Leiden), повышенное содержание VIII, IX, XI факторов, наличие антител к кардиолипину и волчаночного антикоагулянта. Мутации в гене фактора V (Leiden) и гене протромбина (*G20210A*) наиболее часто ассоциируются с основными генетическими тромбофилиями, характеризующимися повышением прокоагулянтной активности крови. Мутация в гене протромбина (*G20210A*) ассоциируется с повышением уровня в плазме тромбина, что приводит в случае гетерозиготной мутации к повышению риска развития венозных тромбозов. Высокое содержание VIII фактора при ХТЭЛГ генетически детерминировано и не является следствием ДЭ, как при ИЛГ. А.Ю. Постнов и соавт. у 25 пациентов с ИЛГ, 18 с ХТЭЛГ и 40 здоровых добровольцев провели ДНК-диагностику генов, кодирующих белки свертывающей системы крови: гена протромбина *G20210A*, коагуляционного фактора V (Leiden) *G1691A R506Q*; гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, промоторный регион *4G/5G*; гена фактора свертываемости FXIII *V34L*; гена тромбоцитарного гликопротеина GPIIb *L33P*; гена гемохроматоза HFE *C282Y*; гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) *C677T*; гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) *A1298C*; гена β -фибриногена, позиция *G854A*, гена β -фибриногена, позиция *G455A*; гена β -фибриногена, позиция *G249T*. Предварительный анализ данных позволяет предположить роль полиморфизма в гене протромбина, фактора V (Leiden) и β -фибриногена в предрасположенности к возникновению хронической ТЭЛА. Окончательные выводы о возможной роли этих изменений в возникновении тромбоэмболического синдрома будут сделаны в ближайшее время в результате анализа данных увеличенной выборки.

Диагностика. Еще десятилетие назад считалось, что ИЛГ характеризуется быстро прогрессирующим течением, и медиана продолжительности жизни больных с момента диагностики заболевания составляла 2,8 года [3, 10]. Наличие признаков декомпенсации ПЖ — повышенное давление в правом предсердии, низкий сердечный выброс — ассоциируется с худшим прогнозом у больных ИЛГ как во взрослой, так и в детской популяции [4]. Появление новых подходов к лечению больных, внедрение в клиническую практику новых препаратов ЛАГ-специфической терапии делает современный взгляд на прогноз у пациентов более оптимистичным [3, 4, 6, 24]. Однако чрезвычайно большое значение имеют своевременная диагностика ЛАГ и раннее начало терапии. Часто у практикующих врачей возникают сложности в решении диагностических задач, что обусловлено редкостью патологии и ограниченным опытом ведения больных этой категории.

Спектр клинических симптомов при ЛГ, включающий одышку, слабость, повышенную утомляемость, боли в области сердца, головокружения и синкопальные состояния, обусловлен главным образом двумя основными причинами — нарушенным транспортом кислорода и сниженным сердечным выбросом [2, 3]. З.С. Валиевой разработан опросник для скринингового обследования

пациентов с ЛГ, включающий 7 разделов — клинические симптомы, данные физического обследования, анамнестические сведения, наличие заболеваний, ассоциированных с ЛАГ; наличие признаков ЛГ по данным электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии (ЭхоКГ) [25].

Структура опросника для больных с подозрением на наличие ЛГ

1. Клинические симптомы:

- одышка на высоте физической нагрузки или в покое;
- повышенная утомляемость;
- сердцебиение;
- головокружение;
- обмороки;
- боли в грудной клетке;
- кашель или кровохарканье;
- отеки голеней и стоп.

2. Данные физического обследования:

- акцент (расщепление) II тона над ЛА/шумы/ритм галопа;
- цианоз — центральный/периферический;
- признаки ПЖ декомпенсации;
- расширение/пульсация шейных вен;
- асцит/гепатомегалия/иктеричность склер;
- периферические отеки;
- признаки, указывающие на возможную причину ЛГ;
- выраженный гепатоюгулярный рефлюкс (поражения левых отделов сердца);
- телеангиэктазии/склеродактилия/кожные проявления (диффузные заболевания соединительной ткани — ДЗСТ);
- хрипы в легких (интерстициальные болезни легких, хроническая обструктивная болезнь легких — ХОБЛ, поражения левых отделов сердца);
- признаки тромбозов вен нижних конечностей или перенесенная ТЭЛА.

3. Анамнестические сведения:

- наличие ЛГ у родственников;
- случаи внезапной смерти по неустановленной причине;
- прием лекарственных препаратов (аноректики, гормональные контрацептивы, амфетамины, кокаин, химиотерапия);
- появление симптомов в период беременности, после родов или аборта;
- появление симптомов после ОРВИ или пневмонии;
- появление симптомов после стресса или чрезмерной физической нагрузки;

4. Наличие заболеваний, ассоциированных с ЛГ:

- ВИЧ-инфекция;
- портальная гипертензия;
- ДЗСТ;
- врожденные системно-легочные шунты;
- саркоидоз;
- заболевания щитовидной железы;
- заболевания крови (состояние после спленэктомии, серповидно-клеточная анемия, β -талассемия, хронические миелопролиферативные заболевания);
- редкие генетические заболевания или болезни обмена (болезнь Гоше, болезнь Фон Гьерка, наследственная

геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Ослера—Вебера).

5. Наличие признаков ЛГ по данным ЭКГ.

6. Наличие признаков ЛГ по данным рентгенографии органов грудной клетки.

7. При подозрении на наличие ЛГ проведение ЭхоКГ:

— **возможный диагноз** ЛГ:

скорость трикуспидальной регургитации $< 2,8$ м/с + СДЛА < 36 мм рт.ст. + наличие дополнительных эхокардиографических признаков ЛГ.

— **высоковероятный диагноз** ЛГ:

скорость трикуспидальной регургитации $2,9—3,4$ м/с + СДЛА $37—50$ мм рт.ст. + наличие или отсутствие дополнительных эхокардиографических признаков ЛГ.

Наличие у больного указанного в опроснике симптома или признака соответствует 1 баллу. Все указанные разделы опросника заполняются врачом. При сумме баллов < 5 имеется высокая вероятность, что ЛГ отсутствует, направление в экспертный стационар нерационально. Дорогостоящее обследование для исключения ЛГ проводить не следует. Требуется исключение других причин развития симптоматики.

При сумме баллов $5—10$ вероятность диагноза ЛГ умеренная, желательно направить больного на дополнительное обследование в экспертный стационар.

При сумме баллов ≥ 11 в связи с высокой вероятностью диагноза ЛГ рекомендуется срочное направление больного на дополнительное обследование в экспертный стационар. Дальнейшим шагом в обследовании больных этой категории является КПОС для определения гемодинамических критериев ЛГ.

В 2016 г. скрининговый опросник стал доступным в виде мобильного приложения «Скрининг ЛГ» на всех мобильных устройствах: iPhone/iPad, Android, Windows Phone. С помощью мобильного приложения врач первичного звена сможет быстро рассчитать суммарный балл, определяющий вероятность наличия у пациента ЛГ. Внедрение мобильного приложения со скрининговым опросником в клиническую практику на уровне первичного звена должно способствовать улучшению выявляемости ЛГ на ранних стадиях заболевания, что служит залогом успешного лечения больных.

Для совершенствования диагностики у пациентов с ЛГ различной этиологии и тяжести течения за последние годы нами изучены и предложены для практического применения новые информативные методы диагностики. «Золотым стандартом» скринингового обследования больных является трансоракальная ЭхоКГ, которая позволяет оценить степень ЛГ и состояние ПЖ, провести дифференциально-диагностический поиск [4, 6]. Впервые с помощью современных технологий ЭхоКГ проведен сравнительный анализ структурно-функционального состояния и взаимосвязи правых и левых отделов сердца у больных с ИЛГ и неоперабельной формой ХТЭЛГ [26]. В результате исследования выявлены сходные изменения структурно-функционального состояния правых и левых отделов сердца, их взаимосвязи у больных с ИЛГ и неоперабельной формой ХТЭЛГ при сопоставимой степени ЛГ. Для оценки систолической функции ПЖ рекомендовано использовать показатель систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана TAPSE в качестве наиболее простого и информативного параметра, имеющего тесную корреляцию с фракцией выброса ПЖ по данным

3D-ЭхоКГ. Для оценки систолической функции ЛЖ у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ рекомендуется использовать показатели ударного объема и сердечного выброса, поскольку у пациентов данной категории показатель фракции выброса ЛЖ является неинформативным.

При прогрессировании ЛГ нарушается функция не только ПЖ, но и ЛЖ. В этом аспекте особый интерес представляет изучение сердечно-сосудистого сопряжения (ССС), под которым понимают взаимодействие желудочков сердца с артериальной системой. Большинство исследований в англоязычной литературе описывают взаимодействие ЛЖ и сосудов большого круга кровообращения — БКК (ventricular-vascular coupling или arterial-ventricular interaction) [27]. Проблема СССР у пациентов с ЛГ мало изучена, имеется очевидный дефицит исследований, посвященных особенностям взаимодействия желудочков сердца при ЛГ различной этиологии.

А.А. Белевская и соавт. продемонстрировали, что показатели СССР ПЖ и ЛА, ЛЖ и аорты с определением эффективной жесткости артерий (Ea) и конечной систолической жесткости (Es) желудочков могут быть использованы для детальной оценки функционального состояния пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ. С помощью корреляционного анализа установлено, что увеличение жесткости ЛЖ у пациентов с ИЛГ и неоперабельной формой ХТЭЛГ отражает ухудшение систолической функции ПЖ, а также динамику дилатации правых камер сердца.

Впервые выполнен сравнительный анализ эластических свойств ЛА. Показатель деформации ЛА рекомендуется использовать для оценки эластических свойств ЛА как наиболее простой и информативный параметр, имеющий тесные корреляции с параметрами систолической функции ПЖ и другими показателями эластических свойств ЛА. Повышение СССР ПЖ и ЛА достигали наибольшей выраженности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III—IV функционального класса (ФК) вне зависимости от этиологии ЛГ и сопровождалась увеличением жесткости ЛА.

При сопоставлении расчетной величины с данными КПОС по методу Бленда—Альтмана показана высокая надежность данных ЭхоКГ в расчете ключевых показателей гемодинамики, таких как среднее давление в ЛА и ЛСС.

КПОС остается «золотым стандартом» диагностики ЛГ и ЛАГ, проводится в экспертных центрах для исключения дисфункции ЛЖ или системно-легочных шунтов, измерения ключевых гемодинамических параметров, определяющих прогноз у больных, проведения острых фармакологических проб [4, 24]. КПОС у больных с ЛАГ необходима для подтверждения диагноза, оценки тяжести состояния, решения вопроса о выборе и оценке эффективности патогенетической терапии, для подтверждения клинического ухудшения, оценки эффективности лечения и назначения комбинированной терапии. Ценность КПОС трудно переоценить у больных с ВПС для решения вопроса об операбельности. У пациентов с ХТЭЛГ инвазивный протокол включает КПОС и селективную ангиопульмонографию, что требуется для подтверждения диагноза и решения вопроса об операбельности [23]. У больных с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца или легких КПОС обычно проводится при решении вопроса о трансплантации, у больных с подозрением на наличие ЛГ при патологии левых отделов сердца или легких — в плане дифференциально-диагностического поиска для реше-

ния вопроса о тактике лечения [4, 24]. В Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова впервые в отечественной практике в протокол КПОС была включена оценка изменений характеристик легочного кровотока и структуры стенки ЛА до начала лечения и в результате длительной специфической терапии с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования.

Детально изучены диагностические возможности гибридного прибора однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ)/компьютерной томографии (КТ) у пациентов с ЛГ. Отработаны оптимальные технические параметры записи исследования легких, разработаны практические рекомендации по использованию метода при ЛГ [28]. Для дифференциальной диагностики ЛГ и установления ХТЭЛГ следует проводить ОФЭКТ/КТ легких с применением отработанных оптимальных технических параметров записи исследования. Для оценки выраженности вентиляционных нарушений внедрена ингаляционная пульмоноскintiграфия с ^{99m}Tc -ДТПА. Впервые успешно внедрен новый метод обработки данных перфузионной ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ, что позволило количественно оценить нарушения перфузии и функции миокарда ЛЖ и ПЖ у пациентов с ИЛГ [28].

Субтракционная КТ-ангиопульмонография позволяет провести комплексную диагностику состояния сосудистого русла, паренхимы и перфузии легких у больных ХТЭЛГ. На компьютерном томографе Aquilion ONE 640 VISION Edition (Toshiba Medical Systems) с 320 рядами детекторов были обследованы 45 пациентов с верифицированным диагнозом. Оценка дефекта перфузии в представленном исследовании выполнялась с использованием нового программного обеспечения, позволяющего совмещать контрастные и бесконтрастные изображения методом субтракции [29]. Анализ КТ-данных включал визуальную оценку состояния сосудистого русла и паренхимы легких, а также количественную оценку с возможностью построения перфузионных карт, полуавтоматического определения индекса обструкции и индекса перфузионных нарушений. При сопоставлении индекса обструкции с индексом перфузионных нарушений обнаружена статистически значимая корреляция (r Пирсона 0,56; $p=0,0065$) [29]. Однако взаимосвязей среднего давления в ЛА и сосудисто-перфузионных показателей (индекс обструкции и индекс перфузионных нарушений), а также сосудисто-перфузионных показателей и расстояния, пройденного в тексте с 6-минутной ходьбой (ТШХ), выявлено не было. КТ-ангиопульмонографии с оценкой легочной перфузии в рамках одного исследования внедрена в клиническую практику, она позволяет оценить выраженность сосудистого поражения и перфузионных нарушений, а также определить эффективность лечения у больных ХТЭЛГ [29].

Впервые проведен сравнительный анализ вазомоторной функции эндотелия сосудов различного калибра с оценкой функционального состояния механизмов регуляции кровотока в системе БКК. По данным лазерной доплеровской флоуметрии кожи обнаружено, что для больных с различными формами ЛГ характерны повышенная констрикторная активность микрососудов БКК на ряд сосудосуживающих стимулов. Выявлены маркеры нарушений микроциркуляторного кровотока, которые можно применять для оценки тяжести клинического течения ИЛГ: повышенная констрикторная готовность вследствие активации симпатической нервной системы

при дыхательной пробе [30]. У пациентов с ИЛГ на отсутствие резерва вазореактивности указывает повышение констрикторной активности вследствие активации симпатической части вегетативной нервной системы при дыхательной пробе и удлинение времени развития максимальной дилатации при постокклюзионной реактивной гиперемии по данным лазерной доплеровской флоуметрии кожи. По данным капилляроскопии размер перикапиллярной зоны более 140 мкм можно предложить в качестве патогномичного признака наличия у пациентов ЛАГ, ассоциированной с ДЗСТ.

У каждого больного с ЛГ проводятся функциональные тесты (ТШХ, кардиопульмональный тест). Последний дает возможность оценить вентиляцию и газообмен во время дозированной физической нагрузки (индекс максимального потребления кислорода, анаэробный порог), вносит существенный вклад в оценку риска у больных ЛАГ [31].

Национальный регистр пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. В Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова имеется многолетний опыт наблюдения за пациентами с ИЛГ. За последние 10 лет когорты пациентов с идиопатической ЛГ пополняются группами с ассоциированными формами ЛАГ — ХТЭЛГ, ЛГ установленной этиологии, в том числе сочетанной. Начиная с 2012 г., ведется национальный регистр пациентов ЛАГ и ХТЭЛГ в электронной версии на базе 9 российских экспертных центров во главе с Институтом клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ (www.pul-hyp.medibase.ru) [32].

Всего зарегистрированы более 700 больных ЛГ разной этиологии, из них 72% с ЛАГ, 23% с ХТЭЛГ, 5% другие формы ЛГ. В сравнительном аспекте анализируются основные характеристики различных групп пациентов с ЛАГ — ИЛГ, ЛАГ вследствие ВПС, ДЗСТ и др. Полученные результаты позволяют описать фенотипы пациентов с ЛАГ на основании комплексной оценки демографических, клинических, гемодинамических, функциональных и лабораторных характеристик, профиля сопутствующей патологии.

Показано, что среди пациентов с ЛАГ 42% имеют ИЛГ, 28% — ЛАГ, ассоциированную с ВПС, 16% — ЛАГ, ассоциированную с ДЗСТ. У 192 больных с ЛАГ от момента появления первых жалоб до первого обращения к врачу проходило около 3,4 мес (0,3—20,6 мес), еще 2,3 мес (0,3—15,8 мес) требовалось для установления диагноза [32]. На момент установления диагноза у 10,4% больных имелась ХСН I ФК по классификации ВОЗ, у 39,6% — II ФК, у 37,3% — III ФК, у 12,7% — IV ФК. Средний ФК у больных на момент включения в регистр составил $2,5 \pm 0,8$.

При ретроспективном анализе данных за 1991—2010 гг. показано, что больные с диагнозом ИЛГ, установленным после 2000 г., достоверно моложе ($31,2 \pm 15,9$ года) по сравнению с группой пациентов с диагнозом, верифицированным в 1991—2000 гг. [10]. Женщины составляют 86,5%, причем это преобладание в последние годы стало более отчетливым: соотношение женщины/мужчины заметно увеличилось с 4,4:1 до 6,5:1. При сопоставлении возрастных групп ИЛГ в 40% случаев диагноз устанавливался в возрасте 21 года—30 лет.

По данным Российского регистра, в дебюте ЛАГ у пациентов наиболее часто отмечались одышка (85%), слабость и утомляемость (38%) и сердцебиение (22%). У 13%

больных одним из первых симптомов заболевания были периферические отеки [32]. К моменту установления диагноза у больных ЛАГ наблюдалось почти двукратное увеличение частоты жалоб на слабость (с 38 до 62%), сердцебиение (с 22 до 44%), кашель (с 15 до 28%), боли в грудной клетке (с 14 до 30%). Доля пациентов, имеющих признаки ХСН, составила 37%.

По данным сравнительного анализа данных 55 неоперабельных больных ХТЭЛГ и 34 операбельных пациентов в возрасте 53 ± 14 лет, острая ТЭЛА в анамнезе наблюдалась у 65% пациентов [33]. Период после последнего эпизода ТЭЛА до установления ХТЭЛГ составлял 14 мес (4,2–36,7 мес). В группе неоперабельных больных у 55% отмечались более частые, рецидивирующие эпизоды ТЭЛА и тромбозы глубоких вен голени в анамнезе. К моменту установления диагноза у 39% пациентов имелась ХСН III ФК, у 29% — IV ФК. Важно подчеркнуть, что ФК III–IV (ВОЗ) на момент установления диагноза ИЛГ отмечается лишь у 39% больных. Симптомы ХСН (20%), хронические обструктивные заболевания легких (7%), ДЗСТ (9%) отмечались чаще в группе неоперабельных больных. В качестве критериев неоперабельности наиболее часто выступала дистальная васкулопатия со значительным повышением ЛСС (>2000 дин·с·см⁻⁵) — у 53% пациентов. Таким образом, у большинства неоперабельных пациентов имелись более низкий ФК (ВОЗ), выраженные гемодинамические нарушения, тяжелые сопутствующие заболевания.

В настоящее время осуществляется модернизация платформы регистра в связи с потребностью в расширении исследовательских возможностей — переход на новую платформу с более высокой производительностью и быстрым действием при сохранении ключевых функциональных преимуществ (возможность удаленной многопользовательской работы без установки дистрибутива, внесение информации о неограниченном количестве пациентов, экспорт данных, своевременное резервное копирование, защита данных), значительно расширен функционал системы. Доступ осуществляется через интернет с использованием индивидуального логина и пароля.

Достоинствами новой платформы являются возможность хранения данных на сервере, что повышает ее надежность. Пользователи не привязаны к локальному компьютеру, допускается неограниченное количество пользователей, не требуется установки драйверов. В меню суммируются общие сведения о числе пациентов с указанными диагнозами и детализированные данные о диагностике и терапии, имеется календарь, который позволяет представить как динамику общего состояния пациента в течение периода наблюдения, так и ход лечения с высокой степенью его детализации. В рубрике «события» суммируются обследования, визиты, лекарственные назначения и их коррекция, отмена в течение времени. В карте пациента указываются все данные анамнеза, сведения о дебюте и развитии заболевания, проведенных обследованиях и лечении. Список пациентов позволяет осуществлять просмотр и редактирование данных, а также создавать новые записи. Формы и поля могут создаваться, редактироваться и удаляться администратором регистра. Все сведения о пациентах вносятся в удобном формате, возможно дополнить данные из различных клиник, планировать график визитов пациентов. В результате возможно получить данные по заболеваемости: демографические сведения, о динамике показателей, наличии/от-

сутствии корреляций; проводить научный поиск, статистический анализ и выявлять зависимости, представлять детализированные кейсы, получать сведения об эффективности безопасности лечения в формате постмаркетинговых исследований.

В перспективе возможны разработка системы поддержки принятия клинических решений, а также создание на базе существующей технологии решений исследовательских проектов любой сложности, применять платформу регистра в других нозологиях и/или группах нозологий.

Лекарственная терапия. В настоящее время возможности лечения больных с ЛГ значительно улучшились за счет внедрения в клиническую практику препаратов, воздействующих на патогенетические мишени заболевания. Разрабатываются новые подходы к терапии: рекомендации для назначения лекарственной терапии у больных с различным ФК, определены цели лечения [4, 24].

С 2007 г. бозентан, как первый представитель класса антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ), открыл первую страницу истории специфической терапии в нашей стране. К 12-й неделе лечения у пациентов с ИЛГ в динамике выявлено значительное увеличение толерантности к физическим нагрузкам с уменьшением ФК, увеличением расстояния, пройденного при ТШХ, и уменьшением степени одышки по шкале Борга. При изучении дозовых режимов 125 и 250 мг/сут показано, что увеличение расстояния, пройденного при ТШХ, оказалось несколько больше у больных, получавших полную дозу препарата. У пациентов, получавших бозентан в дозе 125 мг/сут, не выявлено достоверного снижения давления в ЛА по данным КПОС в отличие от больных, получавших препарат в дозе 250 мг/сут. В группе больных, получавших бозентан 250 мг/сут, к 12-й неделе терапии достоверно уменьшился коэффициент Мура. Применение бозентана в дозе 250 мг/сут способствовало достоверному повышению уровня метаболитов NO.

Применение бозентана в дозе 125 и 250 мг/сут у больных ИЛГ с ХСН II–IV ФК к 12-й неделе приводила к значительному улучшению функционального статуса и гемодинамических параметров, снижению активации РААС, уровней норадреналина, NT-proBNP, повышению уровня метаболитов NO, а также характеризовалось хорошей переносимостью [10]. Препарат рекомендован при наличии высокого или умеренного риска развития неблагоприятного исхода в случае прогрессирующего течения заболевания. При наличии дозозависимых побочных эффектов на фоне приема бозентана 250 мг/сут препарат следует назначать в дозе 125 мг/сут.

В настоящее время в нашей стране и за рубежом этот класс представлен также селективным АРЭ амбризентаном и препаратом двойного действия с тканевой специфичностью мацитаном. С последним связан новый вектор долгосрочных клинических исследований, направленных на предотвращение прогрессирования ЛАГ. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SERAPHIN у 742 пациентов с ЛАГ старше 12 лет мацитантан в дозе 10 мг/сут по сравнению с плацебо снижал риск развития заболевания и смерти на 45% [24].

В российскую практику внедрены 6 препаратов из 4 различных классов. Кроме 3 АРЭ к ним относятся ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) силденафил, стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцингуат, аналог простаглицлина ингаляционный илопрост.

Силденафил является единственным ИФДЭ-5, одобренным Фармкомитетом РФ для лечения больных этой категории [4, 6]. При изучении влияния терапии силденафилом в различных дозовых режимах на клинико-функциональный и гемодинамический статус больных ИЛГ показано сопоставимое положительное влияние суточных доз 60 и 240 мг на клинико-функциональный и гемодинамический статус, а также показатели ремоделирования сердца и ССС [34]. У больных с неоперабельной формой ХТЭЛГ дозовый режим 240 мг/сут по сравнению с 60 мг/сут оказал более выраженное влияние на увеличение расстояния, пройденного при ТШХ, способствовал достоверному улучшению показателей, характеризующих ремоделирование сердца: улучшение индекса эксцентричности, уменьшение степени трикуспидальной регургитации и толщины передней стенки ПЖ, что позволяет рекомендовать указанный режим подбора доз у больных данной категории [34].

Кроме того, показаны положительное влияние терапии силденафилом на показатели периферического кровообращения и функционального состояния регуляторных механизмов микроциркуляции в коже и их взаимосвязь с клинико-функциональными, гемодинамическими показателями и гуморальным статусом у пациентов с ИЛГ в отсутствие резерва вазореактивности [30].

Разработаны новые схемы долгосрочной медикаментозной патогенетической терапии с целью улучшения клинико-функциональных и гемодинамических показателей, качества жизни больных с ЛГ. Впервые проведена комплексная оценка динамики гемодинамического профиля, клинико-функционального и нейрогуморального статуса у пациентов с ИЛГ в результате длительной терапии бозентаном или силденафилом [35, 36]. Стартовая терапия препаратами была сопоставимой по эффективности. К 15 ± 3 и 14 ± 2 мес соответственно длительная терапия бозентаном или силденафилом приводила к улучшению клинико-функционального статуса, параметров центральной гемодинамики и нейрогуморального профиля. Оба режима монотерапии имели хороший профиль переносимости, частота побочных явлений не увеличивается при назначении комбинации препаратов [35, 36]. У больных ИЛГ с ХСН II—III ФК назначение бозентана в суточной дозе 250 мг или силденафила в суточной дозе 60 мг в режиме длительной специфической монотерапии является в равной степени эффективным для достижения оптимального улучшения толерантности к физическим нагрузкам и гемодинамических параметров. У пациентов с ИЛГ и систолическим артериальным давлением < 100 мм рт.ст. при склонности к тахикардии и низком риске гепатотоксического эффекта следует отдавать предпочтение бозентану. Определение уровня NT-proBNP к 3 мес лечения бозентаном или силденафилом является обязательным компонентом обследования для оценки эффективности монотерапии и определения потребности в комбинированной терапии.

Для достижения наибольшей эффективности комбинированной терапии бозентаном и силденафилом при ИЛГ необходимо оценивать не только динамику расстояния, пройденного при ТШХ, появление или усугубление явлений ХСН, но и проведение ЭхоКГ, КПОС и определение уровня NT-proBNP. Критерии клинического ухудшения течения ИЛГ, используемые в клинической практике (увеличение ФК до III—IV, уменьшение расстояния, пройденного при ТШХ, более 15% или развитие либо про-

грессирование явлений ХСН по БКК), являются недостаточными для определения необходимости назначения комбинированной терапии. При выборе критериев для назначения последовательной комбинированной терапии целесообразно применять комплексный подход с оценкой динамики ФК и расстояния, пройденного при ТШХ, уровня NT-proBNP, данных ЭхоКГ (систолическое давление в ЛА, площадь правого предсердия, диаметр ствола ЛА) и КПОС (ЛСС, ударный объем).

У пациентов с клиническим ухудшением назначение комбинированной терапии к 7 ± 2 мес приводит к достоверному улучшению клинико-функционального статуса, параметров центральной гемодинамики и нейрогуморального профиля [37]. Длительная терапия бозентаном и/или силденафилом способствует стабилизации патологических изменений сосудистой стенки ЛА по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, что может свидетельствовать о возможности замедлить темпы прогрессирования заболевания.

Следует отметить, что данные об эффективности терапии ЛАГ получены главным образом у пациентов с ИЛГ, которые составляли основную долю популяции больных в рандомизированных клинических исследованиях [24]. Большое практическое значение имеют выбор правильной тактики лечения больных в зависимости от формы ЛГ, определение методов и маркеров, необходимых для оценки клинического течения заболевания, и ответа на терапию. До настоящего времени не установлено, возможно ли экстраполировать результаты, полученные у больных ИЛГ и ЛАГ-ДЗСТ, на другие формы заболевания (портоЛГ, ЛАГ вследствие ВПС или ВИЧ). Важно подчеркнуть, что выбор оптимальной терапии ЛАГ до сих пор остается сложным из-за отсутствия прямых сравнительных рандомизированных исследований. В настоящее время за рубежом парентеральные дериваты простациклина рассматриваются для наиболее тяжелых больных с ЛАГ. АРЭ и ИФДЭ-5 показаны в первую очередь для лечения больных ЛАГ с ФК II или в составе комбинированной терапии для усиления эффектов простациклина. Однако в нашей стране в связи с отсутствием парентеральных простаноидов лечение наиболее тяжелых пациентов в значительной степени затруднено. Клинический ответ на терапию может оказаться неполным, часто нестойким. Комбинированная специфическая терапия крайне дорогостоящая. К тому же последние метаанализы не доказали достоверного влияния такого подхода на прогноз у пациентов с ЛАГ [24].

В современной версии российских рекомендаций подчеркивается роль стратегии оптимизации специфической терапии за счет замены одного препарата другим. При оценке результатов 24-недельной терапии риоцигуатом у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ И.Н. Таран и соавт. выявили позитивное влияние препарата не только на показатели функционального и гемодинамического статуса, но и на процессы ремоделирования правых отделов сердца и улучшение систолической функции ПЖ. Причем сопоставимый эффект достигался как у ранее не леченых пациентов, так и у пациентов с заменой терапии силденафилом на риоцигуат. Важно отметить, что стратегия перехода с терапии силденафилом на риоцигуат показала позитивную динамику уже на начальном этапе лечения, тем самым отражая высокую эффективность патогенетической терапии риоцигуатом и возможность замедлить темпы прогрессирования заболевания у боль-

ных данной категории. Этот способ оптимизации специфической терапии является благоприятным для пациентов с ИЛГ с ФК II и III (ВОЗ), не достигающих целей лечения на фоне терапии силденафилом, и прописан в национальных рекомендациях от 2016 г.

Несмотря на очевидный прогресс в лечении больных ЛАГ, заболевание остается неизлечимым и угрожающим жизни [4, 24]. Перспективы можно связать как с созданием новых препаратов, воздействующих на ранее установленные патогенетические мишени, так и с внедрением рациональной комбинированной терапии и стратегии переключения лечения за счет замены препаратов с различным механизмом действия. Задачу оптимизации терапии ЛАГ можно решить за счет нескольких направлений:

1) создание новых, более эффективных и безопасных или более удобных для применения лекарственных препаратов, воздействующих на установленные мишени — ЭТ-1, NO, простагландин. Особым подходом является определение выбора и времени начала рациональной комбинированной специфической терапии, включающей АРЭ, простаноиды, ИФДЭ-5 или стимуляторы гуанилатциклазы;

2) создание лекарственных препаратов, воздействующих на новые потенциальные мишени, связанные с вазоконстрикцией, воспалением, клеточным ростом, ангиогенезом, которые выявляются в результате научных исследований;

3) разработка приборов для улучшения и поддержания функции ПЖ.

В последние годы в клиническую практику в нашей стране и за рубежом внедрены новые препараты, в частности оптимизированный АРЭ с тканевой специфичностью мацитантан и стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат [24]. Селексипаг — первый представитель нового класса лекарственных препаратов для лечения больных ЛАГ, селективный агонист рецепторов простагландина (IP) для перорального применения. В отличие от аналогов простагландина метаболит селексипага обладает высокой селективностью по отношению к рецепторам простагландина (IP). Селексипаг оказывает более выраженный вазодилатирующий эффект по сравнению с берапростом или илопростом, что, по-видимому, связано со структурными различиями, отсутствием тропности к рецепторам типа EP3, с активацией которых связана вазоконстрикция [24].

В 2015 г. на основании результатов рандомизированного плацебо-контролируемого исследования GRIPHON (Prostacyclin (PGI2) Receptor Agonist in Pulmonary Arterial Hypertension) препарат был одобрен для клинического применения Администрацией по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) для лечения и предотвращения прогрессирования ЛАГ (группа 1) и уменьшения потребности в госпитализации по причине ухудшения ЛАГ. В 2019 г. ожидается регистрация препарата в нашей стране.

В НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ РКНПК МЗ РФ создан препарат оксаком, действующую

основу которого составляет биядерный динитрозольный комплекс железа с глутатионом. Это перспективное лекарственное средство для лечения больных с ЛАГ, поскольку является прямым донатором эндогенных доноров NO. Сравнительное исследование эффективности гипотензивного действия оксакома, S-нитрозоглутатиона (GS-NO) и нитрита натрия у крыс показало, что длительность эффекта была наибольшей у оксакома. Е.И. Чазов и соавт. показали, что препарат при однократном внутривенном введении вызывал у здоровых добровольцев типичную реакцию — снижение диастолического и систолического артериального давления на 24—27 мм рт.ст. через 3—4 мин с последующим медленным восстановлением через 8—10 ч. В клиническом исследовании II фазы доказана высокая антигипертензивная эффективность и безопасность препарата у больных с гипертоническими кризами. Препарат в ингаляционной форме имеет потенциал для применения при ЛГ, планируется его изучение на экспериментальной модели ЛАГ.

В качестве перспективных лекарственных веществ, воздействующих на новые мишени патогенеза, рассматриваются антипролиферативные, противовоспалительные препараты, а также средства вспомогательной терапии. Показана эффективность 24-недельной вспомогательной терапии триметазидином у 36 больных ИЛГ, позитивное влияние на показатели качества жизни, что позволяет рассматривать его в качестве симптоматической терапии [38].

В клинической практике терапевты и кардиологи наиболее часто встречаются с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца и легких. В настоящее время отсутствуют убедительные данные, свидетельствующие о пользе специфической терапии у пациентов этой категории. Для пациентов с ХТЭЛГ вмешательством первого ряда является легочная тромбэндартерэктомия. У неоперабельных пациентов в качестве вмешательства первого ряда рекомендуется стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат, эффективность которого доказана у больных этой категории [24]. Интервенционные подходы с применением транслюминального баллонной ангиопластики ЛА стали оптимальным вариантом лечения для ряда неоперабельных пациентов ХТЭЛГ [39].

Многочисленный собственный опыт ведения пациентов с различными формами ЛГ убедительно свидетельствует, что в выборе наилучшей стратегии лечения часто требуется участие широкого круга специалистов — кардиологов, пульмонологов, ревматологов, хирургов, инфекционистов, гематологов и др. Такой мультидисциплинарный подход способствует наилучшему решению задач диагностики и лечения больных этой категории. Чрезвычайно важное значение имеют постоянная методическая поддержка и координация работы региональных экспертных центров по проблеме ЛГ, в том числе с помощью телемедицинских технологий, которая осуществляется НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в 3 краях, 9 республиках, 28 областях нашей страны.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Гипертония малого круга кровообращения: научный обзор.* Под ред. Мухарьямов Н.М. М.: ВНИИМИ; 1971. [*Gipertoniya malogo kruga*

krovoobrashcheniya: nauchnyi obzor. Pod red. Mukharlyamov N.M. M.: VNIIMI; 1971. (In Russ.).

2. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. *Первичная легочная гипертензия*. М.: Нолджд; 1991. [Belenkov YuN, Chazova IE. *Pervichnaya legochnaya gipertenziya*. M.: Nolidzh; 1991. (In Russ.)].
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Первые Российские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Болезни сердца и сосудов*. 2007;4:45-51. [Chazova IE, Martynuk TV. Pervye Rossiiskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu legochnoi gipertenzii. *Bolezni serdtsa i sosudov*. 2007;4:45-51. (In Russ.)].
4. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;9:4-23. [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, Volkov AV, Martynuk TV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;9:4-23. (In Russ.)].
5. Мартынюк Т.В., Коносова И.Д., Чазова И.Е. Современные подходы к медикаментозному лечению легочной гипертензии. *Consilium medicum*. 2003;5:293-300. [Martynuk TV, Konosova ID, Chazova IE. Sovremennye podkhody k medikamentoznomu lecheniyu legochnoi gipertenzii. *Consilium medicum*. 2003;5:293-300. (In Russ.)].
6. Galie N, Hoeser MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *European Heart Journal*. 2009;30:2493-2537. <https://doi.org/10.1183/09031936.00139009>
7. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е., Масенко В.П., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией. *Кардиология*. 1997;10:25-29. [Martynuk TV, Chazova IE, Masenko VP, Belenkov YuN. Endotelial'naya disfunktsiya u bol'nykh s legochnoi gipertenziei. *Kardiologiya*. 1997;10:25-29. (In Russ.)].
8. Наконечников С.Н. *Воспалительные механизмы в патогенезе различных форм легочной гипертензии*: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2011. [Nakonechnikov SN. *Vospalitel'nye mekhanizmy v patogeneze razlichnykh form legochnoi gipertenzii*: Dis. ... d-ra med. nauk. M. 2011. (In Russ.)].
9. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Масенко В.П. Роль легких в метаболизме некоторых маркеров повреждения эндотелия в норме и при первичной легочной гипертензии. *Кардиология*. 2000;8:13-15. [Chazova IE, Martynuk TV, Masenko VP. Rol' legkikh v metabolizme nekotorykh markerov povrezhdeniya endotel'ya v norme i pri pervichnoi legochnoi gipertenzii. *Kardiologiya*. 2000;8:13-15. (In Russ.)].
10. Мартынюк Т.В. *Идиопатическая легочная гипертензия: клинико-патофизиологические особенности и возможности патогенетически обоснованной терапии*: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2013. [Martynuk TV. *Idiopaticheskaya legochnaya gipertenziya: kliniko-patofiziologicheskie osobennosti i vozmozhnosti patogeneticheski obosnovannoi terapii*: Dis. ... d-ra med. nauk. M. 2013. (In Russ.)].
11. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Morrell NW. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(suppl D):4-12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.025>
12. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Rene PM, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 1993;28:1732-1739. <https://doi.org/10.1056/nejm199306173282402>
13. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е., Масенко В.П., Волков В.И., Беленков Ю.М. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и уровень вазопрессина у больных с первичной легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 1998;4:33-36. [Martynuk TV, Chazova IE, Masenko VP, Volkov VI, Belenkov YuM. Aktivnost' renin-angiotenzinal'dosteronovoi sistemy i uroven' vazopressina u bol'nykh s pervichnoi legochnoi gipertoniei. *Terapevticheskii arkhiv*. 1998;4:33-36. (In Russ.)].
14. Peacock AJ, Matthews A. Transpulmonary angiotensin II formation and pulmonary haemodynamics in stable hypoxic lung disease: the effect of captopril. *Respiratory Medicine*. 1992;86:21-26. [https://doi.org/10.1016/s0954-6111\(06\)80143-5](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(06)80143-5)
15. Dzau VJ, Pratt RE. *Renin-angiotensin system in: the heart and cardiovascular system*. Edit. by Fozzard HA, et al. New York. 1991. <https://doi.org/10.1097/00005344-199322005-00002>
16. Наконечников С.Н., Зыков К.А., Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Рвачева А.В., Ратогова Л.Г., Матвеев О.О., Андреева Ю.А., Чазова И.Е. Профиль провоспалительных маркеров у пациентов с различными формами легочной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2010;3:61-67. [Nakonechnikov SN, Zykov KA, Martynuk TV, Masenko VP, Rvacheva AV, Ratogova LG, Matveenko OO, Andreeva YuA, Chazova IE. Profil' provospalitel'nykh markerov u patientsov s razlichnymi formami legochnoi gipertenzii. *Sistemnye gipertenzii*. 2010;3:61-67. (In Russ.)].
17. Наконечников С.Н., Зыков К.А., Рвачева А.В., Ратова Л.Г., Мартынюк Т.В., Ткачев Г.А., Масенко В.П., Чазова И.Е. Особенности воспалительного процесса при различных формах легочной гипертензии. *Кубанский медицинский вестник*. 2010;8:144-150. [Nakonechnikov SN, Zykov KA, Rvacheva AV, Ratova LG, Martynuk TV, Tkachev GA, Masenko VP, Chazova IE. The features of inflammatory pattern at different forms of pulmonary hypertension. *Kubanskii nauchnyi medicinskii vestnik*. 2010;8:144-150. (In Russ.)].
18. Зыков К.А., Масенко В.П., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Фракталкин — новый маркер сердечно-сосудистой патологии. *Терапевт.* 2009;4:35-40. [Zykov KA, Masenko VP, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Fraktalkin — novyi marker serdечно-sosudistoi patologii. *Terapevt*. 2009;4:35-40. (In Russ.)].
19. Наконечников С.Н., Зыков К.А., Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Чазова И.Е. Роль фракталкина в патогенезе идиопатической легочной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2010;2:10-15. [Nakonechnikov SN, Zykov KA, Martynuk TV, Masenko VP, Chazova IE. Rol' fraktalkina v patogeneze idiopaticheskoi legochnoi gipertenzii. *Sistemnye gipertenzii*. 2010;2:10-15. (In Russ.)].
20. Thomas AQ, Gaddipati R, Newman JH, Loyd JE. Genetics of primary pulmonary hypertension. *Clinics in Chest Medicine*. 2001;22:477-491. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70285-9](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70285-9)
21. Newman JH, Phillips JA, Loyd JE. Narrative review: the enigma of pulmonary arterial hypertension: new insights from genetic studies. *Annals of Internal Medicine*. 2008;148:278-283. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-4-200802190-00006>
22. Sztrymf B, Yaici A, Girerd B, Humbert M. Genes and pulmonary arterial hypertension. *Respiration*. 2007;74:123-132. <https://doi.org/10.1159/000098818>
23. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив*. 2016;9:90-101. [Chazova IE, Martynuk TV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part I). *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;9:90-101. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688990-101>
24. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Aboyans V, Vaz Carneiro A, Achenbach S, Agewall S, Allanore Y, Asteggiano R, Paolo Badano L, Albert Barbera J, Bouvaist H, Bueno H, Byrne RA, Carerj S, Castro G, Erol C, Falk V, Funck-Brentano C, Gorenflo M, Granton J, Lung B, Kiely DG, Kirchhof P, Kjellstrom B, Landmesser U, Lekakis J, Lionis C, Lip GY, Orfanos SE, Park MH, Piepoli MF, Ponikowski P, Revel MP, Rigau D, Rosenkranz S, Voller H, Luis Zamorano J. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2016;37(1):67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
25. Валиева З.С., Глухова С.И., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Валидация опросника для ранней диагностики легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2016;1:34-38. [Valieva ZS, Glukhova SI, Martynuk TV, Chazova IE. The validation of the questionnaire for the early detection of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Sistemnye gipertenzii*. 2016;1:34-38. (In Russ.)].
26. Белевская А.А., Дадачева З.Х., Саидова М.А., Мартынюк Т.В. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца. *Лечебное дело*. 2015;1:111-121. [Belevskaya AA, Dadacheva ZKh, Saidova MA, Martynuk TV, Chazova IE. The Role of Echocardiography in Diagnosis of Pulmonary Hypertension and Assessment of Heart Remodeling. *Lechebnoe delo*. 2015;1:111-121. (In Russ.)].
27. Sanz J, Garcia-Alvarez A, Fernandez-Friera L, Nair A, Mirelis JG, Sawit ST, Pinney S, Fuster V. Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: a magnetic resonance study. *Heart*. 2012;98(3):238-243. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300462>
28. Аншелес А.А., Валеева Э.Г., Мартынюк Т.В., Сергиенко В.Б. Новый способ количественной радионуклидной оценки перфузии миокарда при легочной гипертензии. *Вестник рентгенологии и радиологии*.

- 2016;97(6):340-347. [Ansheles AA, Valeeva EG, Martynyuk TV, Sergienko VB. New approach of quantitative nuclear cardiac perfusion assessment in patients with pulmonary hypertension. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 2016;97(6):340-347. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.20862/0042-4676-2016-97-6-340-347>
29. Веселова Т.Н., Демченкова А.Ю., Мартынюк Т.В., Данилов Н.М., Терновой С.К., Чазова И.Е. Оценка состояния сосудистого русла и перфузии легких у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с помощью субтракционной КТ-ангиопульмонографии: пилотное исследование. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):8-14. [Veselova TN, Demchenkova AYU, Martynyuk TV, Danilov NM, Ternovoi SK, Chazova IE. Otsenka sostoyaniya sosedistogo rusla i perfuzii legkikh u bol'nykh khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenziei s pomoshch'yu subtraksionnoi KT-angiopul'monografii: pilotnoe issledovanie. *Tерапевтический архив*. 2017;89(4):8-14. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh20178948-14>
 30. Долгова Е.В., Федорович А.А., Мартынюк Т.В., Рогоза А.Н., Чазова И.Е. Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии у больных с идиопатической легочной гипертензией в зависимости от статуса вазореактивности на ингаляционный оксид азота. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016;2:58-67. [Dolgova EV, Fedorovich AA, Martynyuk TV, Rogoza AN, Chazova IE. Features of cutaneous microcirculatory blood flow in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension assessed by laser Doppler flowmetry depending on vasoreactivity status on inhaled nitric oxide. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016;2:58-67. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1097/01.ljh.0000468969.12300.e8>
 31. Таран И.Н., Валиева З.С., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Вклад спирометрии в диагностический алгоритм обследования больных с легочной артериальной гипертензией. *Медицинский алфавит*. 2016;3:19-23. [Taran IN, Valieva ZS, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Relevance of cardiopulmonary test in diagnostic algorithm in patients with pulmonary arterial hypertension. *Meditsinskii alfavit*. 2016;3:19-23. (In Russ.)].
 32. Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С., Наконечников С.Н., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. *Терапевтический архив*. 2014;9:56-64. [Chazova IE, Arkhipova OA, Valieva ZS, Nakonechnikov SN, Martynyuk TV. Pulmonary hypertension in Russia: The first results of the national register. *Tерапевтический архив*. 2014;9:56-64. (In Russ.)].
 33. Таран И.Н., Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Первые результаты клинического анализа пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от их статуса операбельности согласно данным Российского регистра легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016;3:134. [Taran IN, Arkhipova OA, Martynyuk TV, Chazova IE. Pervye rezultaty klinicheskogo analiza patsientov s khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenziei v zavisimosti ot ikh statusa operabel'nosti sglasno dannym Rossiiskogo registra legochnoi gipertenzii. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016;3:134. (In Russ.)].
 34. Дадачева З.Х., Парамонов В.М., Белевская А.А., Саидова М.А., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Влияние сildenафила в различных дозовых режимах на сердечно-сосудистое сопряжение, структурно-функциональное состояние правых и левых отделов сердца у больных с идиопатической легочной гипертензией. *Кардиологический вестник*. 2016;3:72-84. [Dadacheva ZH, Paramonov VM, Belevskaya AA, Saidova MA, Martynyuk TV, Chazova IE. Effect of sildenafil in different dosage regimen on left ventricular-arterial coupling and cardiac remodeling in patients with idiopathic arterial pulmonary hypertension. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2016;3:72-84. (In Russ.)].
 35. Парамонов В.М., Дадачева З.Х., Мартынюк Т.В., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Результаты длительной терапии сildenафилом у пациентов с идиопатической легочной гипертензией в режиме специфической монотерапии. *Кардиологический вестник*. 2016;3:28-38. [Paramonov VM, Dadacheva ZH, Martynyuk TV, Matchin YuG, Chazova IE. The results of outpatient coronary stenting in patients directed from hospitals without their own catheterization laboratories. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2016;3:28-38. (In Russ.)].
 36. Парамонов В.М., Мартынюк Т.В., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Результаты долгосрочной терапии бозентаном у пациентов с идиопатической легочной гипертензией в режиме специфической монотерапии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016;2:48-57. [Paramonov VM, Martynyuk TV, Danilov NM, Matchin YuG, Chazova IE. The results of long-term pah-specific monotherapy with bosentan in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016;2:48-57. (In Russ.)].
 37. Парамонов В.М., Мартынюк Т.В., Матчин Ю.Г., Масенко В.П., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Эффективность комбинированной терапии бозентаном и сildenафилом у пациентов с клиническим ухудшением течения идиопатической легочной гипертензии на фоне специфической монотерапии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016;4:48-59. [Paramonov VM, Martynyuk TV, Matchin YuG, Masenko VP, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Effektivnost' kombinirovannoi terapii bozentanom i sildenafilom u patsientov s klinicheskim ukhudsheniem techeniya idiopaticheskoi legochnoi gipertenzii na fone spetsificheskoi monoterapii. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016;4:48-59. (In Russ.)].
 38. Кузнецова Э.Г., Глухова С.И., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Оценка качества жизни у больных с идиопатической легочной гипертензией: первый российский опыт применения тримезазида. *Системные гипертензии*. 2017;2:57-65. [Kuznetsova EG, Glukhova SI, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Otsenka kachestva zhizni u bol'nykh s idiopaticheskoi legochnoi gipertenziei: pervyi rossiiskii opyt primeneniya trimetazidina. *Sistemnye gipertenzii*. 2017;2:57-65. (In Russ.)].
 39. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Мартынюк Т.В., Федотенков И.С., Чазова И.Е. Транслуминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (первый опыт в России). *Consilium Medicum*. 2015;10:61-66. [Danilov NM, Matchin YuG, Martynyuk TV, Fedotenkov IS, Chazova IE. Transluminal balloon angioplasty of pulmonary arteries in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (first experience in Russia). *Consilium Medicum*. 2015;10:61-66. (In Russ.)].

Фонокардиография: новые возможности в свете цифровых технологий

Е.В. БЛИНОВА, Т.А. САХНОВА, Е.С. ЮРАСОВА, А.Е. КОМЛЕВ, Т.Э. ИМАЕВ

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

В последние годы развитие цифровых технологий и внедрение математических методов анализа данных существенно расширили возможности фонокардиографии (ФКГ). При этом такие достоинства, как неинвазивность, безопасность, отсутствие противопоказаний, сравнительно недорогое оборудование, создают предпосылки для применения ФКГ в условиях телемедицины. В обзоре рассматриваются современное отечественное и зарубежное оборудование для регистрации и анализа фонокардиограмм, возможности цифровой ФКГ в диагностике сердечной недостаточности, пороков сердца, легочной гипертензии. Обсуждаются новые подходы к диагностике ишемической болезни сердца с помощью ФКГ. Приводятся данные о пилотных проектах по использованию ФКГ для скрининга сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: фонокардиография, акустическая кардиография, тоны сердца.

Phonocardiography: new opportunities in the light of digital technologies

E.V. BLINOVA, T.A. SAKHNOVA, E.S. YURASOVA, A.E. KOMLEV, T.E. IMAEV

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

In recent years, the development of digital technologies and the introduction of mathematical methods of data analysis have significantly increased the possibilities of phonocardiography (PCG). And such advantages as non-invasiveness, safety, absence of contraindications, relatively inexpensive equipment, create prerequisites for the use of the PCG in telemedicine conditions. The review considers modern domestic and foreign equipment for the registration and analysis of FCG, the possibility of digital PCG in the diagnosis of heart failure, valvular heart disease, pulmonary hypertension. New approaches to the diagnosis of coronary heart disease with the help of the PCG are discussed. The data on pilot projects on the use of PCG for screening of cardiovascular diseases are presented.

Keywords: phonocardiography, acoustic cardiology, heart sounds.

Сведения об авторах:

Блинова Елена Валентиновна — к.м.н., научный сотрудник Отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: blinova.2009.73@mail.ru; тел.: +7(495)414-6407;

Сахнова Тамара Анатольевна — к.м.н., старший научный сотрудник Отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: tamara-sahnova@mail.ru; тел.: +7(495)414-6407 (ответственный за переписку);

Юрасова Елена Сергеевна — к.м.н., ведущий научный сотрудник Организационно-методического отдела ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: yurakis@mail.ru; тел.: +7(495)414-670

Комлев Алексей Евгеньевич, врач-кардиолог Отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: pentatonika@bk.ru

Имаев Тимур Эмвярович — д.м.н., ведущий научный сотрудник Отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: imaev.timur@mail.ru

Фонокардиография (ФКГ) — метод графической регистрации звуковой симптоматики, проявляющейся при аускультации сердца. ФКГ разрабатывалась с целью объективизации информации о тонах и шумах сердца. Помимо графического изображения данных и возможности сохранения записи для ее оценки в динамике, преимуществом ФКГ перед аускультацией является синхронная запись с электрокардиограммой (ЭКГ), которая позволяет выявлять временные соотношения между звуковыми и электрическими процессами в сердце, а также регистрировать низкочастотные звуковые феномены, например III

и IV тоны, которые плохо улавливаются человеческим слухом.

В прошлом нередко подчеркивалось, что ФКГ не позволяет передать все богатство и разнообразие «тембровой» характеристики тонов и шумов (например, такие характеристики, как «грубый», «нежный», «дующий», «скребущий»). Однако в последние годы развитие цифровых технологий и внедрение математических методов анализа данных существенно расширили возможности характеризовать тоны и шумы сердца по их акустическим компонентам, структуре, частоте и интенсивности.

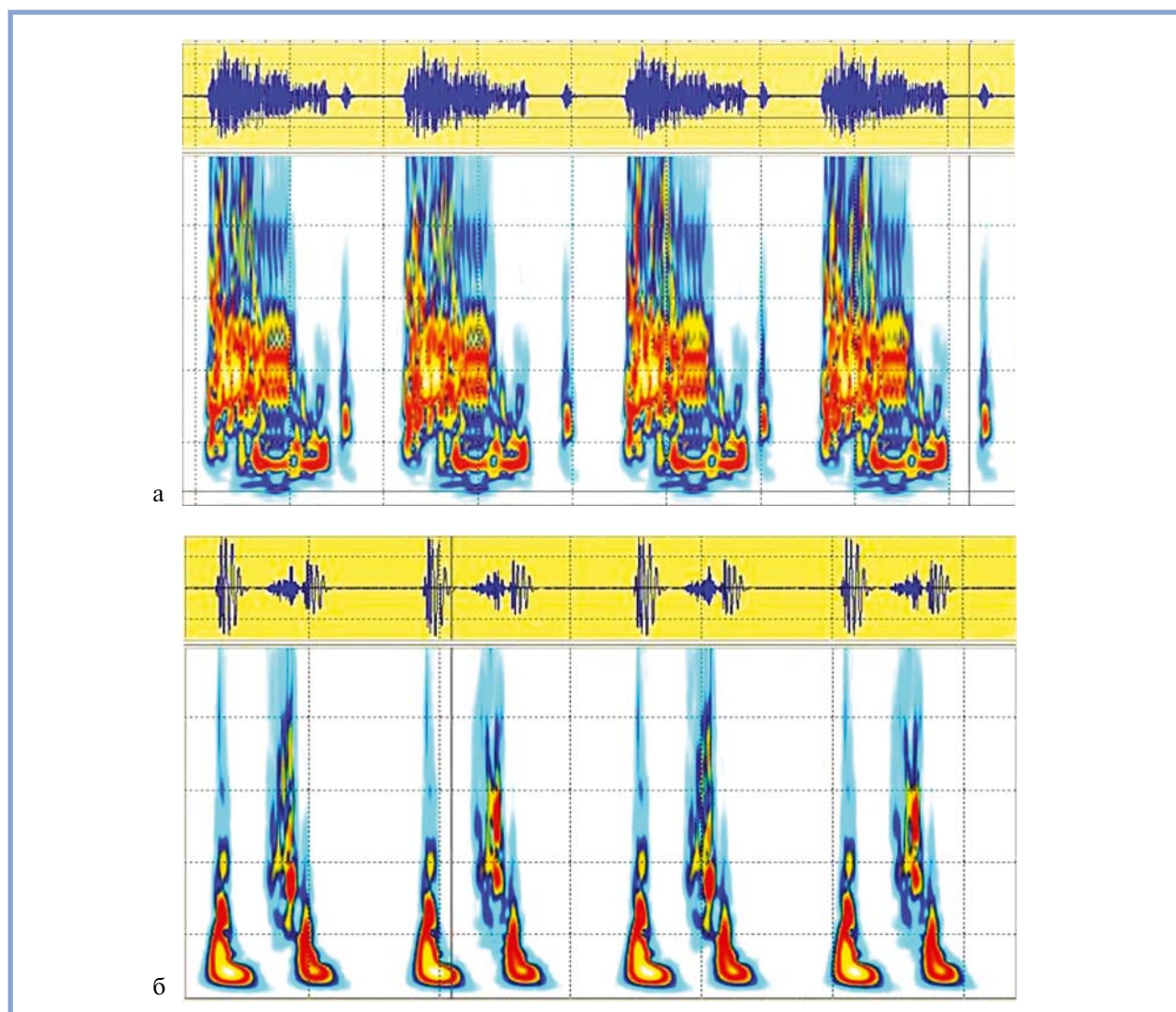
При этом такие достоинства ФКГ, как неинвазивность, безопасность, отсутствие противопоказаний,

сравнительно недорогое оборудование, создают предпосылки для ее применения в условиях телемедицины в целях дистанционного биомониторинга, в том числе в системах домашней медицины. Возможность осуществлять удаленное наблюдение за пациентами, автоматическая передача информации об их состоянии в телемедицинский центр, организация экстренного реагирования при ухудшении физиологических показателей представляются особенно актуальными для больных с сердечной недостаточностью (СН).

Оборудование. В последние годы как в нашей стране [1–3], так и за рубежом [4] появляется все больше сообщений о создании систем удаленного беспроводного мониторинга данных ФКГ. Как правило, подобные системы отличаются малым размером, высокой пропускной способностью, низкой стоимостью, возможностью уменьшения звуковых помех с помощью шумоподавителя. Подобные системы могут быть реализованы на основе персонального компьютера, ноутбука [5], смартфона с внешним микрофоном [6]. Компактность аппаратного решения и беспроводной характер регистрации позволяют использовать их как в домашних условиях (что удобно для пожилых больных и людей с ограниченными возможностями здоровья), так и

при физических нагрузках и в чрезвычайных ситуациях. Общим недостатком ряда подобных систем является отсутствие синхронной записи ЭКГ, что может затруднять определение фаз сердечного цикла, особенно при тахикардии.

В МГТУ им. Н.Э. Баумана в 2006–2009 гг. была разработана технология построения многоуровневых частотно-временных вейвлет-представлений (от английского «wavelet» — «небольшая волна» — математическая функция, позволяющая анализировать различные частотные компоненты данных) акустических сигналов сердца (акустокардиограмм, или «звуковых портретов» сердца), которые позволяют выявлять тончайшие особенности тонов и шумов [7]. В 2009 г. проект «Акустокардиограф» получил Национальную премию России в области кардиологии «Пурпурное сердце». Для дистанционной обработки цифровых фонокардиограмм был создан портал АКУСТОКАРД (<http://acustocard.ru>), который позволяет обрабатывать фонокардиограммы, зарегистрированные в форматах WAV или mp3, загружаемые через Интернет. В ходе опытной эксплуатации Интернет-портала были построены «звуковые портреты» сердца с использованием фонокардиограмм, представленных на сайтах крупных медицинских центров России и США. На **рисунке** приве-



Акустокардиограммы аортальной регургитации (а) и аортального стеноза (б). Воспроизведено с разрешения автора [7].

дены примеры таких акустокардиограмм («звуковых поретров» сердца).

Наибольший опыт клинического применения накоплен для так называемого метода акустической кардиографии (Audicog, Inovise Medical, Inc., Portland, OR) [8]. Этот метод позволяет, используя два бифункциональных датчика в положениях V_3 и V_4 и 2 электрода на конечностях, синхронно регистрировать звуки сердца и ЭКГ. Звуковая информация обрабатывается с помощью технологической перезаписи вейвлет-сигналов (используется математический подход, позволяющий анализировать частотные компоненты — «вейвлет»). Разработана также аналогичная система амбулаторного мониторинга (Audicog AM), в которой устройство и процесс сбора данных сходны с обычным холтеровским монитором. Методика акустической кардиографии позволяет выявлять низкочастотные III и IV тоны сердца, в том числе у пациентов с избыточной массой тела, а также рассчитывать некоторые показатели фазового анализа сердечного цикла, например, время электромеханической активации ЕМАТ (систолический временной интервал, определяемый как время от начала комплекса *QRS* до максимального отклонения I тона), и % ЕМАТ (отношение ЕМАТ к интервалу *R—R*). Был проведен целый ряд исследований, в которых эти показатели сопоставлялись с данными инвазивного исследования и эхокардиографии (ЭхоКГ).

Цифровая ФКГ в сопоставлении с другими методами исследования. Новые возможности обработки и анализа данных ФКГ и развитие других диагностических методов побуждают проводить исследования, направленные на более глубокое понимание патогенеза патологических аускультативных феноменов, в частности III и IV тонов сердца.

Среди 90 пациентов, которым в плановом порядке проводили катетеризацию левых отделов сердца, у 21 (23%) с наличием III тона имелись достоверно меньшая фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), большее время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), большее отношение скорости трансмитрального потока в фазу раннего диастолического наполнения к скорости движения митрального кольца в эту же фазу (E/e') и большее давление наполнения ЛЖ. Наиболее важными детерминантами патологического III тона являлись увеличенное DT, повышенное давление наполнения ЛЖ и нарушение податливости миокарда, выявляемое при тканевой доплерографии [9].

Наличие на фонокардиограмме IV тона при обследовании 90 больных было сопряжено с достоверным увеличением коэффициента β кривой давление—объем диастолического заполнения ЛЖ (что соответствует более крутому наклону кривой давление—объем у больных с IV тоном). Интенсивность IV тона была связана и с другими показателями диастолической жесткости ЛЖ. В процессе многофакторного анализа при учете возраста, пола и ФВ ЛЖ коэффициент β оставался достоверно связанным с наличием и интенсивностью IV тона [10].

У 25 пациентов с СН патологические значения показателя % ЕМАТ (0,15 и больше) ассоциировались с меньшей ФВ ЛЖ, меньшей конечной систолической эластичностью, а также с более высокими индексами конечного систолического объема, конечного диастолического объема и диссинхронии [11]. У 108 пациентов, которым при плановой диагностической катетеризации сердца определяли максимальную скорость нарастания давления в

ЛЖ — dP/dt , показатель ЕМАТ при пороговых значениях 100 и 110 мс позволял с чувствительностью 5 и 42% и специфичностью 90 и 100% соответственно выявлять систолическую дисфункцию ЛЖ, определяемую при dP/dt меньше 16 мм рт.ст./с [12].

У 128 лиц без симптомов патологии сердца при амбулаторном мониторинговании с функцией акустической кардиографии III тон был значительно более распространен в возрасте моложе 40 лет по сравнению с таковым в более старшей группе и более выражен во время сна в младшей группе. IV тон был значительно более распространен у лиц старше 40 лет и более выражен во время сна в старшей группе. Временные интервалы, отражающие систолическую функцию, характеризовались меньшими суточными изменениями и меньше зависели от возраста [13].

Цифровая ФКГ в диагностике СН. Связь показателей цифровой ФКГ, в частности III и IV тонов сердца, с показателями систолической и диастолической функции ЛЖ побудила изучать возможность их использования для диагностики СН.

Возможности акустической кардиографии в диагностике острой СН оценивались в многонациональном исследовании, включавшем 995 пациентов неотложных отделений старше 40 лет (средний возраст 63 года, 55% мужчины) [14]. Врачи неотложного отделения после сбора анамнеза и физического обследования оценивали вероятность острой СН от 0 до 100% по визуальной аналоговой шкале, а затем повторяли эту оценку после ознакомления с результатами акустической кардиографии. Эталонном считался окончательный диагноз, который определялся двумя независимыми кардиологами, не знающими результатов акустической кардиографии; при этом острая СН была диагностирована в 41,5% случаев. Для определения возможной связи III тона с неблагоприятными исходами пациенты наблюдались в течение 90 дней.

Первоначальные результаты исследования оказались не очень вдохновляющими. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность первоначального заключения лечащего врача о возможном наличии острой СН составили 89, 58 и 71% соответственно. Акустическая кардиография проигрывала по чувствительности (40%), выигрывала по специфичности (88,5%) и в итоге обладала сопоставимой диагностической точностью (68%). В многофакторной модели III тон не добавлял независимой прогностической информации в отношении развития неблагоприятных исходов в течение 30 или 90 дней.

Однако при вторичном анализе той же базы данных [15] показано, что акустическая кардиография увеличила диагностическую точность выявления острой СН с 47 до 69% у пациентов с уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP) в «серой зоне» (100—499 пг/мл). Акустическая кардиография по сравнению с аускультацией также повысила чувствительность к III тону у пациентов с ожирением.

Ряд других исследований также позволяют в определенной мере «реабилитировать» акустическую кардиографию.

При анализе данных 343 пациентов неотложного отделения, имеющих симптомы острой СН, у которых с использованием системы Audicog выявляли III тон, окончательное решение о наличии или отсутствии острой СН принималось двумя независимыми экспертами на основе данных истории болезни, система Audicog превосходила аускультацию врача по чувствительности выявления

острой СН (34 и 16% соответственно), хотя уступала системе Audicog по прогностической ценности положительного результата (66 и 84%). У больных с промежуточными уровнями BNP добавление данных системы Audicog увеличивало прогностическую ценность положительного результата с 53 до 80% [16].

При обследовании 433 пациентов акустическая кардиография позволяла прогнозировать уменьшение ФВ ЛЖ при ЭхоКГ достоверно точнее, чем уровень BNP [17].

При обследовании 94 пациентов с артериальной гипертензией (АГ), 109 с СН и ФВ ЛЖ больше 50% и 89 с СН и ФВ ЛЖ меньше 50% показатель %EMAT позволял отличать группу СН с ФВ ЛЖ больше 50% от группы АГ с чувствительностью 55% и специфичностью 90%. Другой показатель акустической кардиографии — индекс систолической дисфункции (SDI) позволял различать группы СН с ФВ ЛЖ больше и меньше 50% с чувствительностью 53% и специфичностью 91%. (SDI — это комплексный показатель, который вычисляется с учетом % EMAT, интенсивности III тона, длительности комплекса QRS и интервала Q—R). Эхокардиографический показатель отношение E/e' в обоих случаях имел аналогичную диагностическую эффективность [18].

При сопоставлении данных акустической кардиографии и ЭхоКГ у 127 пациентов с ФВ ЛЖ меньше 50% SDI позволял разделять пациентов с ФВ ЛЖ меньше 35% и пациентов с ФВ ЛЖ в интервале от 35 до 50% с чувствительностью 87% и специфичностью 60%. Наличие III тона позволяло выявлять пациентов с рестриктивным типом заполнения ЛЖ с чувствительностью 81% и специфичностью 55% [19].

У 97 пациентов (71±15 лет, 81% мужчин, у 74% систолическая СН), госпитализированных по поводу острой СН, которым перед выпиской была проведена 24-часовая амбулаторная акустическая кардиография, при среднем наблюдении 389±281 день в финальной модели с коррективкой по возрасту и уровню N-концевого предшественника BNP значения EMAT в ночное время позволяли прогнозировать такие осложнения, как повторная госпитализация по поводу СН, инфаркт миокарда, инсульт или смерть [20].

При наблюдении за 474 больными СН (76±11 лет) в течение 484 дней при многофакторном регрессионном анализе после учета возраста, систолического артериального давления, уровня гемоглобина, азота мочевины в крови, альбумина, а также лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β-адреноблокаторами SDI и III тон были независимыми предикторами смерти от всех причин. У пациентов с СН с SDI ≥5 или наличием III тона была значительно более низкая выживаемость по сравнению с остальной группой [21].

ФКГ в оценке состояния ЛЖ при других заболеваниях. В проспективном исследовании обследованы 187 пациентов, получавших антрациклиновую химиотерапию, которым исходно, после завершения химиотерапии и после наблюдения в среднем на протяжении 3,8 года проводили ЭхоКГ и акустическую кардиографию. Исходно ни у одного из пациентов не было систолической дисфункции (ФВ ЛЖ меньше 50%). После химиотерапии систолическая дисфункция развилась у 8 (4%) больных; в 1,8% случаев возникла поздняя систолическая дисфункция. Показатель % EMAT позволял выявлять пациентов с систолической дисфункцией с чувствительностью 88% и специфичностью 84% [22].

При обследовании 166 пациентов отделения неотложной помощи с обострением хронической обструктивной болезни легких рассчитывались EMAT, LVET (время выброса ЛЖ, определяемое как интервал между пиками I и II тонов) и отношение EMAT/LVET. Диагноз дисфункции ЛЖ определялся на основе клинического обследования, данных ЭхоКГ и уровня BNP. У пациентов с дисфункцией ЛЖ определены значительно более высокие EMAT и более низкие LVET и EMAT/LVET по сравнению с остальными больными; площадь под ROC-кривой для EMAT, LVET и EMAT/LVET составляла 0,79, 0,88 и 0,90 соответственно. Исходные систолические интервалы значительно изменились во время пробы Вальсальвы у пациентов без дисфункции ЛЖ, но не менялись у пациентов с дисфункцией ЛЖ [23].

При ретроспективной оценке данных 53 больных с гипертрофической кардиомиопатией без симптомов СН, которым проводили ФКГ и магнитно-резонансную томографию с отсроченным контрастированием, у пациентов с III тоном (13%) по сравнению с пациентами без III тона отмечены более высокая частота выявления очагов накопления контрастного препарата и больший объем контрастированной ткани. Определение III тона для выявления очагов накопления контрастного препарата характеризовалось высокой специфичностью (97%), но низкой чувствительностью (29%) [24].

Цифровая ФКГ и пороки сердца. Диагностика пороков сердца на протяжении многих лет являлась одной из главных областей применения обычной ФКГ. Как ни странно, работ, использующих современную цифровую ФКГ в этой области, мало.

У 27 пациентов, обследованных до и после чрескожной трансвенозной митральной комиссуротомии, изменение интервала Q—I тон коррелировало с изменением площади митрального клапана, систолического давления в правом желудочке и градиента давления на митральном клапане [25].

У 50 пациентов с аортальным стенозом различной степени тяжести, установленной на основании комплексного эхокардиографического обследования, цифровые фонокардиограммы регистрировались с помощью электронного стетоскопа, обрабатывались с применением оригинального алгоритма и использовались искусственной нейронной сетью для оценки степени тяжести аортального стеноза. Воспроизводимость ФКГ составляла 93%. При оценке степени тяжести стеноза идеальное совпадение между результатами ФКГ и ЭхоКГ обнаружено в 45 (90%) случаях, у 5 (10%) пациентов оценка отклонялась на одну степень [26].

Были предприняты попытки использовать ФКГ для оценки *in vitro* тромботических отложений на пяти коммерчески доступных двустворчатых механических клапанах сердца [27, 28]. Звуки закрытия клапанов регистрировали в широком диапазоне частот. Соответствующие спектры мощности анализировались искусственной нейронной сетью, обученной классифицировать наличие имитируемых тромботических образований различной массы и формы. Были определены четыре диагностические полосы частот, сравнение которых позволяло обнаружить клапаны с наличием тромботических образований.

Цифровая ФКГ и легочная гипертензия. Данные акустической кардиографии оценены у 40 пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) в сопоставлении с

данными катетеризации правых отделов сердца и ЭхоКГ [29]. Анализировали интенсивность (амплитуду) тонов сердца, а также сложность тонов, которая определялась с использованием частотно-временных измерений ширины, интенсивности и частотного содержания сигнала и на основе спектрального анализа выражалась как безразмерный индекс. Группу контроля составили 130 лиц без клинических или гемодинамических признаков ЛАГ. По сравнению с группой контроля акустические профили пациентов с ЛАГ характеризовались увеличением сложности II тона, отношения сложность II тона/сложность I тона и отношения интенсивность II тона/интенсивность I тона. При многофакторном анализе среднее давление в легочной артерии было единственным независимым предиктором сложности II тона. Увеличение правого желудочка и наличие систолической дисфункции увеличивали сложность II тона и уменьшали сложность I тона. Снижение сложности I тона было также связано с уменьшением полости ЛЖ.

Были проанализированы цифровые фонокардиограммы у 22 детей, которым проводилась катетеризация правых отделов сердца: 11 — с ЛАГ и 11 — без ЛАГ. Отношение интенсивности пульмонального и аортального компонентов II тона и отношение интенсивности пульмонального компонента к общей амплитуде II тона достоверно различались между детьми с ЛАГ и без ЛАГ. Были выявлены корреляции между указанными отношениями интенсивности и средним давлением в легочной артерии [30].

При анализе цифровых фонокардиограмм 27 детей (13 без ЛАГ и 14 с ЛАГ) было выявлено, что по сравнению с лицами с нормальным давлением в легочной артерии у пациентов с ЛАГ тоны сердца, записанные во втором межреберье слева, содержат значительно меньшую относительную мощность в полосе 21—22 Гц [31].

Цифровая ФКГ и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Одним из подходов к улучшению диагностики ИБС с помощью цифровой ФКГ было использование с этой целью III и IV тонов сердца.

Проведено проспективное сравнительное исследование с участием 19 больных с ишемией, вызванной чрескожным коронарным вмешательством, и 18 лиц без поражения коронарных артерий (КА) или ишемических изменений на ЭКГ. III и IV тоны регистрировались с помощью акустической кардиографии. IV тон обладал большей чувствительностью (74%) при обнаружении ишемии, чем III тон (47%) или стандартные электрокардиографические критерии $ST-T$ (53%). С использованием логистической регрессии показано независимое от критериев $ST-T$ значение как IV тона, так и III тона для выявления ишемии миокарда. Добавление наличия III или IV тона к критериям $ST-T$ способствовало более точному обнаружению ишемии миокарда на 32% [32].

В последнее время наметился еще один подход к звуковой диагностике ИБС. Атеросклеротическое поражение КА вызывает нарушение нормального ламинарного течения и создает турбулентность потока. Характерные акустические волны, генерируемые турбулентностью коронарного кровотока, могут служить новой диагностической мишенью. В настоящее время охарактеризованы частотный диапазон и время регистрации микрошумов, связанных со стенозирующим поражением КА. Технологические достижения в области датчиков, фильтрации данных и аналитических возможностей могут позволить

использовать внутрикоронарную турбулентность кровотока для диагностики и стратификации риска у больных. В настоящее время ряд подобных систем проходят клинические испытания в сопоставлении с компьютерной томографией и инвазивной ангиографией [33].

Проспективно проанализированы данные 156 пациентов, проходящих коронарографию. Частота ангиографически значимых стенозов (больше 50%) составляла 52%. Чувствительность и специфичность акустического обнаружения стеноза больше 50% в любом сосуде составляли 70 и 80% соответственно (прогностическое значение отрицательного результата 71%, прогностическое значение положительного результата 79%). Стенозы больше 50% в крупных сосудах (ствол левой КА, проксимальный и средний сегменты передней нисходящей, огибающей, правой КА) встречались в 46% случаев; чувствительность и специфичность их акустического обнаружения составляли 72 и 76% соответственно (прогностическое значение отрицательного результата 76%, прогностическое значение положительного результата 72%) [34].

Цифровая ФКГ и скрининг сердечно-сосудистых заболеваний. Разработчики цифровых фонокардиографических телемедицинских систем неоднократно подчеркивают возможность их использования в целях проведения скрининга сердечно-сосудистых заболеваний. Однако в доступной литературе нам встретились результаты всего нескольких работ, которые можно рассматривать как пилотные проекты.

Два независимых детских кардиолога вслепую оценивали 83 цифровые фонокардиограммы, зарегистрированных у обследованных в амбулаторных условиях детей с заболеваниями сердца [35]. Каждый исследователь должен был документировать наличие и характеристики шумов (интенсивность, качество, место регистрации), наличие дополнительных патологических аускультативных феноменов (систолический щелчок, расщепление II тона) и рекомендации по проведению ЭхоКГ. С помощью ФКГ были правильно идентифицированы 23 (96%) из 24 случаев с выраженной патологией сердца и 12—13 (63—68%) из 19 случаев с незначительными поражениями сердца. Кроме того, 37—38 (93—95%) из 40 случаев без признаков патологии сердца при ЭхоКГ были правильно истолкованы как функциональные шумы. Уровень согласия между двумя исследователями был существенным в отношении как их рекомендаций для проведения ЭхоКГ, так и выявления патологических шумов.

На Тайване была проведена двухуровневая программа скрининга заболеваний сердца среди учеников начальной школы. Первый уровень включал анкетирование, ФКГ и электрокардиографию [36]. Второй уровень включал обследование детским кардиологом всех детей, у которых на первом уровне были выявлены отклонения от нормы. Контрольная группа включала детей, у которых результаты скрининга первого уровня были в пределах нормы. Дети с патологией, выявленной на скрининге второго уровня, были направлены для детального обследования.

Из 25 816 детей, проходящих программу скрининга первого уровня, положительные результаты были получены у 5330, из которых 5235 прошли скрининг второго уровня, а также 1104 детей в контрольной группе. Детский кардиолог направил на углубленное обследование 780 детей, в том числе 18 из контрольной группы и 114 пациентов с установленным ранее диагнозом болезни сердца. В общей сложности 292 ребенка, в том числе 2 в

контрольной группе, имели признаки заболеваний сердца, которые ранее не подозревались в 178 (61%) случаях. Исключая детей с предыдущим диагнозом заболеваний сердца, чувствительность программы скрининга составила 83%, специфичность и прогностическая ценность положительного результата составили соответственно 98 и 29%.

Система сбора, передачи и дистанционной интерпретации данных аускультации сердца была разработана и испытана в сельских районах Китая [37]. Предполагалось, что использование цифрового стетоскопа и облачной передачи данных позволит сельским врачам с небольшим опытом работы проводить приемлемый скрининг для выявления врожденных пороков сердца. Из 7993 детей, прошедших скрининг, у 149 при аускультации был выявлен шум. Дети были направлены на ЭхоКГ, а их цифровые фонокардиограммы, хранящиеся на облачном сервере, были проверены сертифицированным американским детским кардиологом. У 14 из этих детей при ЭхоКГ было подтверждено наличие врожденного порока сердца. Используя систему телеаускультации, детский кардиолог правильно определил 11 из 14 пациентов с патологическими шумами и пропустил 3 пациентов с дефектами межпредсердной перегородки. Кроме того, у 10 детей шумы были расценены как патологические, тогда как при ЭхоКГ патологии выявлено не было. Общая точность теста составила 91% с чувствительностью 79% и специфичностью 93%. Подчеркивается, что это исследование является первым шагом для разработки рентабельной стратегии скрининга в условиях низкого уровня ре-

сурсов с нехваткой квалифицированных медицинских специалистов.

Заключение

Развитие цифровых технологий дало толчок к созданию компактного недорогого оборудования для регистрации и дистанционной передачи данных фонокардиографии. Внедрение новых математических методов расширяет возможности их количественного анализа.

Разумеется, в диагностике сердечной недостаточности цифровая фонокардиография не может заменить врача, однако позволяет с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью выявлять больных с тяжелыми нарушениями систолической и диастолической функции левого желудочка.

На основе тщательного количественного анализа звуковой симптоматики предложены новые подходы к диагностике ишемической болезни сердца, пороков сердца, легочной гипертензии.

Неинвазивность, безопасность, относительная простота передачи данных создают предпосылки для применения цифровой фонокардиографии в условиях телемедицины как для дистанционного мониторинга, так и при скрининге сердечно-сосудистых заболеваний.

Все это побуждает ряд исследователей возлагать надежды на ренессанс фонокардиографии. Оправдаются ли они — покажет будущее.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Никитин В.М., Муромцев В.В., Анохин Д.А. Программно-аппаратный комплекс для фонокардиографических исследований. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Экономика. Информатика.* 2012;13-1(23):128-134. [Nikitin VM, Muromtsev VV, Anokhin D.A. Software-hardware complex for phonocardiographic studies. *Nauchnyye ведомosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Ekonomika. Informatika.* 2012;13-1(23):128-134. (In Russ.)].
2. Ульянычев Н.В., Перельман Ю.М., Ульянычева В.Ф. Удаленный беспроводной контроль тонов сердца и процесса дыхания. *Информатика и системы управления.* 2014;2(40):173-177. [Ulyanychev NV, Perelman YuM, Ulyanycheva VF. Remote wireless monitoring of heart sounds and breathing process. *Informatika i sistemy upravleniya.* 2014;2(40):173-177. (In Russ.)].
3. Квочкин Д.О., Верейтин В.А. Программно-аппаратный комплекс для проведения дистанционной электронной фонокардиографии. *Juvenis scientia.* 2017;3:4-5. [Kvочкин DO, Vereitin VA. Software-hardware complex for remote electronic phonocardiography. *Juvenis scientia.* 2017;3:4-5. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15643/jscientia.2017.3.001>
4. Sa-Ngasoongsong A, Kunthong J, Sarangan V, Cai X, Bukkapatnam ST. A low-cost, portable, high-throughput wireless sensor system for phonocardiography applications. *Sensors (Basel).* 2012;12(8):10851-10870. <https://doi.org/10.3390/s120810851>
5. Dao AT. Wireless laptop-based phonocardiograph and diagnosis. *Peer J.* 2015;3:1178. <https://doi.org/10.7717/peerj.1178>
6. Mamorita N, Arisaka N, Isonaka R, Kawakami T, Takeuchi A. Development of a Smartphone App for Visualizing Heart Sounds and Murmurs. *Cardiology.* 2017;137(3):193-200. <https://doi.org/10.1159/000466683>
7. Горшков Ю. Визуализация звуков сердца. *Научная визуализация.* 2017;1(9):97-111. [Gorshkov Yu. Visualization of heart sounds. *Nauchnaya vizualizatsiya.* 2017;1(9):97-111. (In Russ.)].
8. Wen YN, Lee AP, Fang F, Jin CN, Yu CM. Beyond auscultation: acoustic cardiography in clinical practice. *Int J Cardiol.* 2014;172(3):548-460. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.298>
9. Shah SJ, Marcus GM, Gerber IL, McKeown BH, Vessey JC, Jordan MV, Huddleston M, Foster E, Chatterjee K, Michaels AD. Physiology of the third heart sound: novel insights from tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(4):394-400.
10. Shah SJ, Nakamura K, Marcus GM, Gerber IL, McKeown BH, Jordan MV, Huddleston M, Foster E, Michaels AD. Association of the fourth heart sound with increased left ventricular end-diastolic stiffness. *J Card Fail.* 2008;14(5):431-436. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.01.010>
11. Efstratiadis S, Michaels AD. Computerized acoustic cardiographic electromechanical activation time correlates with invasive and echocardiographic parameters of left ventricular contractility. *J Card Fail.* 2008;14(7):577-582. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.03.011>
12. Roos M, Toggweiler S, Jamshidi P, Zuber M, Kobza R, Meier R, Erne P. Noninvasive detection of left ventricular systolic dysfunction by acoustic cardiography in cardiac failure patients. *J Card Fail.* 2008;14(4):310-319. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.12.004>
13. Dillier R, Zuber M, Arand P, Erne S, Erne P. Assessment of systolic and diastolic function in asymptomatic subjects using ambulatory monitoring with acoustic cardiography. *Clin Cardiol.* 2011;34(6):384-388. <https://doi.org/10.1002/clc.20891>
14. Collins SP, Peacock WF, Lindsell CJ, Clopton P, Diercks DB, Hiestand B, Hogan C, Kontos MC, Mueller C, Nowak R, Chen WJ, Huang CH, Abraham WT, Amsterdam E, Breidthardt T, Daniels L, Hasan A, Hudson M, McCord J, Naz T, Wagoner LE, Maisel A. S3 detection as a diagnostic and prognostic aid in emergency department patients with acute dyspnea. *Ann Emerg Med.* 2009;53(6):748-757. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2008.12.029>
15. Maisel AS, Peacock WF, Shah KS, Clopton P, Diercks D, Hiestand B, Kontos MC, Mueller C, Nowak R, Chen WJ, Collins SP. Acoustic cardiography S3 detection use in problematic subgroups and B-type natriuretic peptide «gray zone»: secondary results from the Heart failure and Audicor technology for Rapid Diagnosis and Initial Treatment Multinational Investigation. *Am J Emerg Med.* 2011;29(8):924-931. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2010.03.032>

16. Collins SP, Lindsell CJ, Peacock WF, Hedger VD, Askew J, Eckert DC, Storrow AB. The combined utility of an S3 heart sound and B-type natriuretic peptide levels in emergency department patients with dyspnea. *J Card Fail.* 2006;12(4):286-292.
17. Kosmicki DL, Collins SP, Kontos MC, Zuber M, Kipfer P, Attenhofer Jost C, Michaels AD. Noninvasive prediction of left ventricular systolic dysfunction in patients with clinically suspected heart failure using acoustic cardiography. *Congest Heart Fail.* 2010;16(6):249-253. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2010.00191.x>
18. Wang S, Lam YY, Liu M, Fang F, Wang J, Shang Q, Sun JP, Sanderson JE, Yu CM. Acoustic cardiography helps to identify heart failure and its phenotypes. *Int J Cardiol.* 2013;167(3):681-686. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.067>
19. Wang S, Fang F, Liu M, Lam YY, Wang J, Shang Q, Sun JP, Sanderson JE, Yu CM. Rapid bedside identification of high-risk population in heart failure with reduced ejection fraction by acoustic cardiography. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):1881-1886. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.064>
20. Chang CC, Sung SH, Yu WC, Cheng HM, Chen CH. Night-time electromechanical activation time, pulsatile hemodynamics, and discharge outcomes in patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2015;2(3):184-193. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12044>
21. Wang S, Liu M, Fang F, Shang Q, Sun JP, Sanderson JE, Yu CM. Prognostic value of acoustic cardiography in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2016;219:121-126. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.004>
22. Toggweiler S, Odermatt Y, Brauchlin A, Zander T, Müller A, Zuber M, Winterhalder R, Erne P. The clinical value of echocardiography and acoustic cardiography to monitor patients undergoing anthracycline chemotherapy. *Clin Cardiol.* 2013;36(4):201-206. <https://doi.org/10.1002/clc.22074>
23. Boubaker H, Grissa MH, Beltaief K, Dridi Z, Najjar MF, Bouida W, Boukef R, Marghli S, Noura S. Systolic time intervals combined with Valsalva maneuver for the diagnosis of left ventricular dysfunction in COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2237-2243.
24. Sato Y, Kawasaki T, Honda S, Harimoto K, Miki S, Kamitani T, Shirai-shi H, Matoba S. Third and Fourth Heart Sounds and Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J.* 2017 Sep 16. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0650>
25. Gupta S, Gupta N, Arand P, Michaels AD. Computerized acoustic cardiography correlates with echocardiography and invasive haemodynamics after percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *J Med Eng Technol.* 2011;35(1):59-64. <https://doi.org/10.3109/03091902.2010.525687>
26. Gharehbaghi A, Ekman I, Ask P, Nylander E, Janerot-Sjoberg B. Assessment of aortic valve stenosis severity using intelligent phonocardiography. *Int J Cardiol.* 2015;198:58-60. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.06.126>
27. Melan G, Bellato A, Susin FM, Bottio T, Tarzia V, Pengo V, Gerosa G, Bagno A. Ultrasound phonocardiography for detecting thrombotic formations on bileaflet mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis.* 2013;22(6):828-836.
28. Tosoni S, Tarzia V, Colli A, Gerosa G, Bagno A. Phonographic detection of mechanical heart valve thrombosis. *J Artif Organs.* 2017;20(4):394-398. <https://doi.org/10.1007/s10047-017-1002-5>
29. Chan W, Woldeyohannes M, Colman R, Arand P, Michaels AD, Parker JD, Granton JT, Mak S. Haemodynamic and structural correlates of the first and second heart sounds in pulmonary arterial hypertension: an acoustic cardiography cohort study. *BMJ Open.* 2013;3(4). pii: e002660. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002660>
30. Elgendi M, Bobhate P, Jain S, Rutledge J, Coe JY, Zemp R, Schuurmans D, Adatia I. Time-domain analysis of heart sound intensity in children with and without pulmonary artery hypertension: a pilot study using a digital stethoscope. *Pulm Circ.* 2014;4(4):685-695. <https://doi.org/10.1086/678513>
31. Elgendi M, Bobhate P, Jain S, Guo L, Rutledge J, Coe Y, Zemp R, Schuurmans D, Adatia I. Spectral analysis of the heart sounds in children with and without pulmonary artery hypertension. *Int J Cardiol.* 2014;173(1):92-99. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.02.025>
32. Lee E, Drew BJ, Selvester RH, Michaels AD. Diastolic heart sounds as an adjunctive diagnostic tool with ST criteria for acute myocardial ischemia. *Acute Card Care.* 2009;11(4):229-235. <https://doi.org/10.1080/17482940903203071>
33. Azimpour F, Caldwell E, Tawfik P, Duval S, Wilson RF. Audible Coronary Artery Stenosis. *Am J Med.* 2016;129(5):515-521. e3. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.01.015>
34. Thomas JL, Winther S, Wilson RF, Bottcher M. A novel approach to diagnosing coronary artery disease: acoustic detection of coronary turbulence. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(1):129-136. <https://doi.org/10.1007/s10554-016-0970-5>
35. Germanakis I, Dittrich S, Perakaki R, Kalmanti M. Digital phonocardiography as a screening tool for heart disease in childhood. *Acta Paediatr.* 2008;97(4):470-473. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00697.x>
36. Yu CH, Lue HC, Wu SJ, Chen MR. Heart disease screening of schoolchildren in Taiwan. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(3):233-237. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2008.562>
37. Pyles L, Hemmati P, Pan J, Yu X, Liu K, Wang J, Tsakistos A, Zheleva B, Shao W, Ni Q. Initial Field Test of a Cloud-Based Cardiac Auscultation System to Determine Murmur Etiology in Rural China. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(4):656-662. <https://doi.org/10.1007/s00246-016-1563-8>

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin201813222>

Место интервенционных методов лечения больных рефрактерной артериальной гипертонией в современной кардиологии

Р.А. АГАЕВА, Н.М. ДАНИЛОВ, Г.В. ШЕЛКОВА, О.В. САГАЙДАК, Ю.Г. МАТЧИН, И.Е. ЧАЗОВА

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

Лечение больных рефрактерной артериальной гипертонией (РАГ) является важной и нерешенной проблемой современной кардиологии. Несмотря на применение многокомпонентной гипотензивной терапии у данной группы пациентов, не удается достичь целевого уровня артериального давления. Это привело к поиску нефармакологических подходов лечения РАГ. Так, в последнее десятилетие в клиническую практику активно внедряются новые инструментальные методы лечения РАГ, такие как радиочастотная денервация почечных артерий, стимуляция барорецепторов каротидного синуса, формирование центральной илеофemorальной артериовенозной фистулы. В статье освещаются результаты основных крупных исследований данных методов, а также описаны механизмы их работы.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертония, стимуляция каротидного синуса, радиочастотная денервация, артериовенозная фистула.

The role of intervention methods of treatment of patients with resistant hypertension in contemporary cardiology

R.A. AGAEVA, N.M. DANILOV, G.V. SHELKOVA, O.V. SAGAYDAK, YU.G. MATCHIN, I.E. CHAZOVA

Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology, 3-rd Cherepkovskay St., 15a, Moscow, 121552, Russian Federation

The treatment of resistant hypertension is important problem in contemporary cardiology, and the solution has not been found yet. Resistant hypertension means an uncontrolled blood pressure despite using multiple medications. This situation leads to seeking non-pharmacological approaches for treatment resistant hypertension. Last ten years new instrumental methods are used more often for treatment of resistant hypertension in clinical practice such as baroreflex activation therapy, radiofrequency renal denervation, and central iliac arteriovenous anastomosis. The results of main clinical trials of these methods and mechanisms of used devices are described in this article.

Keywords: resistant hypertension, baroreflex activation, renal denervation, arteriovenous anastomosis.

Сведения об авторах:

Данилов Николай Михайлович — к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: ndanilov1@gmail.com; тел.: +7(495)414-6549

Агаева Регина Агаевна — клинический ординатор отдела гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: reg-agava@mail.ru, тел.: +7(968)590-0604

Шелкова Галина Владимировна — младший научный сотрудник организационно-методического отдела, врач-кардиолог отдела гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: galina03@yandex.ru; тел.: +7(495)414-6353

Сагайдак Олеся Владимировна — младший научный сотрудник отдела гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: olesyasagaydak@gmail.com; тел.: +7(903)687-1239

Матчин Юрий Георгиевич — д.м.н., заведующий отдела рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: yumatchin@gmail.com; тел.: +7(495)414-6853

Чазова Ирина Евгеньевна — академик РАН, д.м.н., проф., директор Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ

Артериальная гипертония (АГ) является одним из самых распространенных хронических заболеваний. В настоящее время для лечения больных АГ существует большой арсенал современных гипотензивных препаратов, которые успешно применяются в клинической практике. Однако, несмотря на большие успехи медикаментозного лечения, у 10–20% пациентов с АГ не удается достичь целевого уровня артериального давления (АД) даже при применении всех возможных медикаментозных подходов, изменении образа жизни и высокой приверженности

к лечению [1–3]. Этот вариант АГ называется истинной рефрактерной артериальной гипертонией (РАГ) и представляет собой актуальную проблему кардиологии. Наличие РАГ во много раз увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Лечение данной группы больных является не только сложной, но порой и неразрешимой задачей для клинициста. Такая ситуация привела к поиску нефармакологических интервенционных подходов к лечению больных АГ. В настоящее время при РАГ возможно применение интервенционных методов лечения, обеспечивающих снижение АД [2, 3]. Наиболее

© Коллектив авторов, 2018

активно используют в клинической практике 3 метода: радиочастотную денервацию почечных артерий (РДН), стимуляцию барорецепторов каротидного синуса, формирование центральной илеофemorальной артериовенозной фистулы.

РДН и стимуляция барорецепторов каротидного синуса имеют схожий механизм действия — уменьшение гиперактивности симпатической части вегетативной нервной системы (С-ВНС), тогда как принцип работы центральной фистулы основан на снижении объема крови в артериальном русле. Для всех методов разработаны специальные устройства и техника их использования. Более 10 лет ведутся клинические исследования данных методов и внедрение их в клиническую практику. На территории Российской Федерации (РФ) зарегистрировано устройство для проведения РДН, и с 2007 г. в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова успешно проводится лечение пациентов с РАГ с использованием данной технологии [1, 3—5].

Стимуляция барорецепторов каротидного синуса. Одной из важнейших частей нейрогенной регуляции кровотока является барорефлекс каротидного синуса. Чувствительные волокна барорецепторов правого и левого каротидного синусов, реагируя на растяжение сосудистой стенки, отправляют эфферентные сигналы в ядро солитарного тракта. Далее импульсы передаются в сосудодвигательный центр (продолговатый мозг), где происходит регулирование симпатической активности. В результате возникает возбуждение депрессорной части симпатического центра [6]. Это приводит к снижению тонуса С-ВНС, что является основным принципом работы данной технологии.

В 2005 г. началось первое исследование стимуляции барорецепторов каротидного синуса у больных РАГ, которое получило название «device based therapy of hypertension» (DEBuT-HT) [7]. В это исследование были включены 46 пациентов. Всем им было имплантировано устройство Rheos для стимуляции барорецепторов каротидного синуса с обеих сторон. После процедуры отмечалось снижение среднего систолического артериального давления (САД_{ср})/среднего диастолического артериального давления (ДАД_{ср}) на 21/12 мм рт.ст. через 3 мес и на 33/22 мм рт.ст. через 2 года соответственно. В отдаленном периоде (через 4 года) на фоне постоянной работы данного устройства отмечалось снижение САД_{ср} на 53 мм рт.ст. [7]. Успешное применение системы Rheos послужило поводом для начала еще более крупных исследований [8—10]. Так, в 2011 г. завершилось двойное слепое исследование Rheos Pivotal Trial [11], в которое были включены 322 пациента. Однако результаты его не подтвердили эффективность и безопасность процедуры. В течение 6 мес работы устройства снижение АД на 10 мм рт.ст. и более выявлено не было. Важно отметить, что после процедуры отмечались преходящие (4,4%) или постоянные (4,8%) симптомы повреждения лицевого нерва. Позже были опубликованы результаты отдаленного периода, в котором отмечалось снижение офисного САД на 30 мм рт.ст. через 53 мес.

В настоящее время на смену Rheos пришло второе поколение устройств — Barostim Neo [6]. Эта система представляет собой небольшой генератор, который устанавливается в один каротидный синус и подает более длительное электрическое воздействие, чем устройство первого поколения. Проведено первое открытое многоцентровое исследование с использованием Barostim neo. Система

была имплантирована 33 пациентам. Продемонстрировано снижение офисного САД/ДАД на 26/12 мм рт.ст. через 6 мес [6]. В настоящее время проводится набор в рандомизированное клиническое испытание Barostim Neo HTN Pivotal Trial, в которое планируется включить 310 пациентов [12].

Радиочастотная денервация почечных артерий. В основе механизма действия метода лежит радиочастотная абляция симпатических нервных волокон почечных артерий, проходящих в стенке этих артерий. Стимуляция почечных симпатических нервов ведет к выбросу норадреналина, что вызывает стимуляцию β_1 -рецепторов (ответственных за выброс ренина) и α_1 -рецепторов (задержка натрия, сужение почечных сосудов) [13, 14]. Радиочастотная абляция симпатических нервных волокон почечных артерий приводит к устранению данных явлений.

В 2009 г. опубликованы результаты первого крупного исследования данного метода SYMPLICITY-HTN-1 с применением одноэлектродного устройства первого поколения Medtronic Ardian Symplicity Catheter System [13, 15]. По данным SYMPLICITY-HTN-1 отмечалось снижение офисного САД_{ср}/ДАД_{ср} на 22/10 мм рт.ст. [14]. В 2009 г. начато второе клиническое испытание SYMPLICITY-HTN-2 [16, 17]. В нем приняли участие 106 пациентов: 52 была проведена РДН и 54 были включены в контрольную группу. Было продемонстрировано снижение офисного САД/ДАД в основной группе на $32\pm 23/12\pm 11$ мм рт.ст., в контрольной группе достоверного снижения АД не отмечалось [16].

В РФ денервация почечных артерий моноэлектродным устройством впервые выполнена в 2011 г. в НИИЦ НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова [1, 3]. Через год после РДН отмечались стойкий гипотензивный эффект [1, 3] и органопротективные свойства в виде улучшения показателей жесткости артериальной стенки и снижения массы миокарда левого желудочка [18, 19].

В 2011 г. был начат отбор пациентов в многоцентровое рандомизированное слепое контролируемое исследование SYMPLICITY-HTN-3 [20]. В него были включены 530 пациентов, эффективность процедуры оценивалась в течение 6 мес. В 2014 г. были опубликованы первые результаты, по данным которых достоверных различий по снижению САД между группой пациентов, которым проводилась РДН, и группой пациентов, у которых была выполнена имитация процедуры, выявлено не было. В первой группе снижение офисного САД/ДАД после вмешательства составило 12/5 мм рт.ст., а в группе контроля — 14/7 мм рт.ст. [20].

Эффективность методики денервации почечных артерий, оцениваемая с использованием моноэлектродных устройств, не оправдала ожиданий [20]. Это привело к поиску возможных причин отрицательных результатов, среди которых как неправильный отбор пациентов для проведения вмешательства, так и недостатки одноэлектродных устройств.

Так, в 2013 г. были опубликованы результаты многоцентрового клинического исследования REDUCE-HTN, в котором применялось мультиэлектродное устройство второго поколения Vessix Renal Denervation System [21]. В это исследование были включены 146 больных в 23 центрах Европы, Австралии и Новой Зеландии. Через 6 мес после процедуры отмечалось статистически значимое снижение офисного САД на 24,6 мм рт.ст. и ДАД на 10,3 мм рт.ст. Через 12 мес офисные САД и ДАД снизились на

29,6 и 13,6 мм рт.ст. соответственно [21]. В 2015 г. в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова впервые была проведена денервация почечных артерий с использования системы второго поколения [4].

В 2017 г. были опубликованы результаты рандомизированного простого слепого контролируемого исследования SPYRAL HTN-OFF MED STUDY [22], целью которого была оценка эффективности РДН с использованием мультиэлектродного устройства. Первые результаты были продемонстрированы у 80 пациентов, из которых 38 прошли денервацию почечных артерий, 42 были включены в контрольную группу. Через 3 мес после проведения РДН по данным офисного измерения отмечалось уменьшение САД и ДАД на 10 и 5,3 мм рт.ст. соответственно. В то же время в группе контроля не отмечалось существенного снижения САД и ДАД на 2,3 и 0,3 мм.рт.ст. соответственно. Показатели амбулаторного суточного мониторинга АД — САД_{ср}/ДАД_{ср} снизились на 5,5 и 4,8 мм рт. ст. соответственно в группе пациентов после денервации, в то время как в контрольной группе показатели уменьшились лишь на 0,5 и 0,4 мм рт.ст. соответственно [22].

Формирование центральной илеофemorальной артериовенозной фистулы. В отличие от представленных методов создание центральной илеофemorальной артериовенозной фистулы не связано с влиянием на С-ВНС. Этот метод направлен на уменьшение объема циркулирующей крови в артериальном русле, системного сосудистого сопротивления, а также посленагрузки на сердце, что ведет к снижению АД. Данный феномен достигается путем формирования сообщения между артериальной и низкорезистентной венозной системами диаметром не менее 4 мм [6, 23, 24]. Как правило, фистулу образуют между наружной подвздошной артерией и веной с применением нитинолового стент-подобного устройства (ROX АВ-фистула), устанавливаемого под рентгенологическим контролем [6, 23, 24]. Формирование анастомоза приводит к быстрому и гемодинамически значимому сбросу части артериальной крови в венозную систему, снижению системного сосудистого сопротивления и АД.

В 2015 г. были опубликованы результаты первого рандомизированного клинического испытания ROX CONTROL HTN STUDY [25], в котором изучалось снижение АД после формирования илеофemorальной фистулы у 100 пациентов с РАГ. Все они находились на адекватной многокомпонентной гипотензивной терапии и были разделены на группу контроля и тех, кому проводилось формирование артериовенозной (АВ) фистулы. Через 6 мес в группе АВ-фистулы офисное САД/ДАД, измеренное в стационаре и амбулаторных условиях, снизилось на 27/20 и 14/14 мм рт.ст. соответственно. При этом значимое сни-

жение АД в контрольной группе не выявлено. Главное зарегистрированное осложнение после формирования АВ-фистулы — образование ипсилатерального венозного стеноза (29%), что успешно лечилось путем венопластики или стентирования. В небольшой подгруппе пациентов, не отреагировавших на денервацию почечных артерий, формирование центральной АВ-фистулы привело к значимому снижению офисного САД/ДАД на 34/22 мм рт.ст. Данный факт может свидетельствовать, что формирование АВ-фистулы может быть эффективно в случаях, когда механизм уменьшения симпатической гиперактивности оказался безуспешным [25, 26].

Заключение

В настоящем обзоре представлены основные нефармакологические подходы к лечению больных рефрактерной артериальной гипертонией. Пока ни один из этих методов не нашел своего места в алгоритме лечения больных рефрактерной артериальной гипертонией в рекомендациях Российского и Европейского общества кардиологов, однако находят применение на практике и в клинических исследованиях. Наиболее широко из указанных методов используется радиочастотная денервация почечных артерий как наиболее изученный и имеющей большую доказательную базу. Однако до сих пор остается нерешенным вопрос отбора больных и выявления предикторов эффективности вмешательства, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований. Имея схожую с денервацией почечных артерий мишень воздействия, стимуляция барорецепторов каротидного синуса, является перспективным, но, вероятно, также потребует тщательного изучения критериев отбора пациентов. Формирование артериовенозной фистулы имеет принципиально новый подход к лечению больных рефрактерной артериальной гипертонией. Полученные результаты позволяют с оптимизмом смотреть на эффективность данной процедуры при лечении больных рефрактерной артериальной гипертонией вне зависимости от активности симпатической части вегетативной нервной системы. Однако требуется более длительное наблюдение за пациентами для изучения безопасности методики в отдаленном периоде.

Несмотря на ряд вопросов к эффективности инвазивных методов лечения больных рефрактерной артериальной гипертонии, у ряда пациентов они являются единственной возможностью снижения артериального давления — одного из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Матчин Ю.Г., Григин В.А., Данилов Н.М. Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной гипертонии — результаты годичного наблюдения. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2013;3:12-18. [Matchin YuG, Grigin VA, Danilov NM. Radiofrequency denervation of the renal arteries in the treatment of refractory arterial hypertension is the result of a yearly observation. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2013;3:12-18. (In Russ.)].
2. Григин В.А., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий. Миф или реальность? *Системные гипертензии*. 2015;12(3):39-45. [Grigin VA, Danilov NM, Matchin YuG, Chazova IE. Radiofrequency denervation of the renal arteries. Myth or reality? *Sistemnye gipertenzii*. 2015;12(3):39-45. (In Russ.)].
3. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Эндоваскулярная радиочастотная денервация почечных артерий — инновационный метод лечения рефрактерной артериальной гипертонии. Первый опыт в России. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012;18(1):51-54. [Danilov NM, Matchin YuG, Chazova IE. Endovascular radiofrequency denervation of renal arteries as an innovation method of treatment of refractory arterial hypertension: first experience in Russia. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2012;18(1):51-54. (In Russ.)].

4. Агаева Р.А., Данилов Н.М., Шелкова Г.В., Сагайдак О.В., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Клинический случай: Применение метода радиочастотной денервации почечных артерий мультиэлектродным биполярным устройством при рефрактерной артериальной гипертонии. *Кардиологический вестник*. 2017;13(2):76-79. [Agaeva RA, Danilov NM, Shelkova GV, Sagaydak OV, Matchin YG, Chazova IE. Clinical case: Multi-Electrode Renal Denervation For treatment of patient with Resistant Hypertension. *Kardiologicheskii vestnik*. 2017;13(2):76-79. (In Russ.)].
5. Григин В.А., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Шелкова Г.В., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий: в ожидании ответов. *Системные гипертензии*. 2015;12(1):8-9. [Grigin VA, Danilov NM, Matchin YG, Shchelkova GV, Chazova IE. Radiofrequency denervation of the renal arteries: waiting for answers. *Sistemnye gipertenzii*. 2015;12(1):8-9. (In Russ.)].
6. Fu L Ng, Manish Saxena, Felix Mahfoud, Atul Pathak, Melvin D. Lobo; Device-based Therapy for Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2016;18:61. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0670-5>
7. *Device Based Therapy in Hypertension Trial (DEBuT-HT)*. 2003—2011.
8. Briasoulis A, Bakris G. Efficacy of baroreflex activation therapy for the treatment of resistant hypertension. *Euro Intervention*. 2013;9(R):136-139. <https://doi.org/10.4244/eijv9sra23>
9. Gordin D, Vikatmaa P, Vikatmaa L, Groop PH, Albäck A, Tikkanen I. Baroreflex activation therapy in the treatment of resistant hypertension *Duodecim*. 2016;132(20):1874-1881.
10. Victor RG. Carotid baroreflex activation therapy for resistant hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(8):451-463. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.96>
11. *Rheos Pivotal Trial: Rheos™ Baroreflex Hypertension Therapy System*. 2006—2016.
12. Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(4):270-276. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2012.04.004>
13. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, Katholi R, Esler MD. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014;383(9917):622-629. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62192-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62192-3)
14. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q. Anatomic assessment of sympathetic periaxillary renal nerves in man. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(7):635-643. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.059>
15. Bhatt D, Kandzari D, O'Neill W. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2014;370:1393-1401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402670>
16. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-1909. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62039-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62039-9)
17. Esler MD, Böhm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, Mahfoud F, Schlaich MP. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1752-1759. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu209>
18. Шелкова Г.В., Заирова А.Р., Данилов Н.М., Рогоза А.Н., Чазова И.Е. Влияние радиочастотной денервации почечных артерий на артериальную жесткость и показатели центральной гемодинамики у больных рефрактерной артериальной гипертонией. *Системные гипертензии*. 2016;13(4):7-12. [Shchelkova GV, Zairova AR, Danilov NM, Rogozza NM, Chazova IE. Arterial stiffness and endothelial function in patients with resistant hypertension after renal denervation. *Sistemnye gipertenzii*. 2016;13(4):7-12. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000491817.72712.2b>
19. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рябова Т.В., Злобина М.В., Семке Г.В., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Крылов А.Л. Кардиопротективные возможности денервации почек при лечении резистентной гипертензии. Поиск предикторов эффективности. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(6):560-567. [Ripp TM, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Ryabova TV, Zlobina MZ, Semke GV, Falkovskaya AYU, Sitkova ES, Lichikaki VA, Krylov AL. Cardioprotective effects of renal denervation in resistant hypertension: efficient predictors. *Hypertension*. 2014;20(6):560-567. (In Russ.)].
20. Pocock SJ, Bakris G, Bhatt DL, Brar S, Fahy M, Gersh BJ. Regression to the Mean in SYMPPLICITY HTN-3: Implications for Design and Reporting of Future Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(18):2016-2025. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.775>
21. Sievert H, Schofer J, Ormiston J, Hoppe UC, Meredith IT, Walters DL, Azizi M, Diaz-Cartelle J. Bipolar radiofrequency renal denervation with the Vessix catheter in patients with resistant hypertension: 2-year results from the REDUCE-HTN trial. *J Hum Hypertens*. 2017;31(5):366-368. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.82>
22. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, Ewen S, Tsioufis K, Tousoulis D, Sharp ASP, Watkinson AF, Schmieder RE, Schmid A, Choi JW, East C, Walton A, Hopper I, Cohen DL, Wilensky R, Lee DP, Ma A, Devireddy CM, Lea JP, Lurz PC, Fengler K, Davies J, Chapman N, Cohen SA, DeBruin V, Fahy M, Jones DE, Rothman M, Böhm M. SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators*. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160-2170. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32281-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32281-X)
23. Kapil V, Sobotka P, Saxena M, Mathur A, Knight C, Dolan E, Stanton A, Lobo MD. Central Iliac Arteriovenous Anastomosis for Hypertension: Targeting Mechanical Aspects of the Circulation. *Current Hypertension Reports*. 2015;17(9):73.
24. Lobo MD, Ott C, Sobotka PA, Saxena M, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E, van der Giet M, Hoyer J, Furniss SS, Foran JP, Witkowski A, Januszewicz A, Schoors D, Tsioufis K, Rensing BJ, Scott B, Ng GA, Schmieder RE. Central Iliac Arteriovenous Anastomosis for Uncontrolled Hypertension: One-Year Results From the ROX CONTROL HTN Trial Hypertension. *Lancet*. 2015;385(9978):1634-1641. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62053-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62053-5)
25. Lobo MD, Ott C, Sobotka PA, Saxena M, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E, van der Giet M, Hoyer J, Furniss SS, Foran JP, Witkowski A, Januszewicz A, Schoors D, Tsioufis K, Rensing BJ, Scott B, Ng GA, Schmieder RE. Central Iliac Arteriovenous Anastomosis for Uncontrolled Hypertension: One-Year Results From the ROX CONTROL HTN Trial. *Hypertension*. 2017;70(6):1099-1105. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10142>
26. Paivanas N, Bisognano JD, Gassler JP. Carotid Baroreceptor Stimulation and Arteriovenous Shunts for Resistant Hypertension. *Methodist DeBakey Cardiovascular*. 2015;11(4):223-227. <https://doi.org/10.14797/mdcj-11-4-223>

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin201813226>

Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка — клиническая и генетическая характеристика

О.В. КУЛИКОВА¹, Р.П. МЯСНИКОВ¹, А.Н. МЕШКОВ¹, М.С. ХАРЛАП¹, С.Н. КОРЕЦКИЙ¹, Е.А. МЕРШИНА², В.Е. СИНИЦЫН², О.М. ДРАПКИНА¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка (НКМЛЖ) — редкое гетерогенное заболевание, в основе которого лежит двуслойное строение миокарда. Один слой образован компактным миокардом, другой слой представляет собой губчатую структуру с множественными трабекулами и межтрабекулярными пространствами, сообщающимися с полостью левого желудочка. Данная форма кардиомиопатии остается малоизвестной широкому кругу клиницистов, несмотря на наличие работ в мировой литературе, посвященных диагностике, лечению и особенностям клинического проявления НКМЛЖ. Основными причинами инвалидизации больных остаются тромбоземболические осложнения, прогрессирующая сердечная недостаточность и угрожающие жизни нарушения ритма сердца. С внедрением в практику генетических методов исследования, а также с современных методов визуализации сердца появилась возможность ранней диагностики заболевания и своевременного начала терапии. Целью данного обзора является представление актуальной информации о патогенезе, этиологии и клинической картине НКМЛЖ.

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия левого желудочка, кардиомиопатии, генетика, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, тромбоземболические осложнения, внезапная сердечная смерть.

Non-compaction cardiomyopathy of the left ventricular is a clinical and genetic characteristic

O.V. KULIKOVA¹, R.P. MYASNIKOV¹, A.N. MESHKOV¹, M.S. KHARLAP¹, S.N. KORETSKIY¹, E.A. MERSHINA², V.E. SINITSYN², O.M. DRAPKINA¹

¹The national medical research center of preventive, Petroverigsky lane 10 page 3, Moscow, 101990; ²Treatment and rehabilitation center, Ivankovskoe 3, Moscow, 125367

Non-compaction cardiomyopathy of the left ventricular (LVNC) is a rare, heterogeneous disease, which is based on a two — layer structure of the myocardium. One layer is represented by a compact myocardium, the other layer is a spongy structure with multiple trabecular and intertrabecular spaces communicating with the cavity of the left ventricular. This form of cardiomyopathy remains little known to a wide range of clinicians, despite the presence of works in the world literature on the diagnosis, treatment and features of clinical manifestations of LVNC. The main causes of disability in patients are thromboembolism, progressive heart failure and arrhythmias. With the introduction of genetic research methods in practice, as well as with the advent of modern methods of visualization of the heart, it became possible to early diagnose the disease and start therapy in a timely manner. The purpose of this review is to provide up-to-date information on the pathogenesis, etiology and clinics of LVNC.

Keywords: non-compaction cardiomyopathy, cardiomyopathy, genetics, heart failure, arrhythmia, thromboembolism, sudden cardiac death.

Сведения об авторах:

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Куликова Ольга Викторовна — врач-кардиолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России; e-mail: olgakulikova2014@mail.ru

Мясников Роман Петрович — к.м.н., н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России; e-mail: rmyasnikov@gnicpm.ru

Мешков Алексей Николаевич — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России; тел.: +7(901)512-1271 \$ e-mail: meshkov@lipidclinic.ru

Харлап Мария Сергеевна — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России; e-mail: mkharlap@gnicpm.ru

Корецкий Сергей Николаевич — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России; e-mail: skoretzkiy@gnicpm.ru

Мершина Елена Александровна — к.м.н., заведующая отделением томографии ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Вклад в работу: обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания

Синицын Валентин Евгеньевич — д.м.н., проф., руководитель Центра лучевой диагностики ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России; e-mail: vsini@mail.ru

Драпкина Оксана Михайловна — член-корр. РАН, д.м.н., проф., директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России; e-mail: odrapkina@gnicpm.ru

Этиология и патогенез некомпактной кардиомиопатии левого желудочка

Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка (НКМЛЖ) — редкое, гетерогенное заболевание, в основе которого лежит двуслойное строение миокарда. Один слой образован компактным миокардом, другой слой представляет собой губчатую структуру с множественными трабекулами и межтрабекулярными карманами, сообщающимися с полостью левого желудочка (ЛЖ). Типичный губчатый миокард в сочетании с врожденными пороками сердца описан еще в 1926 г. R. Grant [1]. В 1984 г. R. Engberding и F. Bender [2] первыми прижизненно диагностировали некомпактный миокард в отсутствие другой патологии сердца у взрослого человека, используя двухмерную эхокардиографию (ЭхоКГ), которая показала наличие губчатого слоя с межтрабекулярными пространствами. В дальнейшем, в 1990 г. T. Chin и соавт. [33] опубликовали 8 случаев некомпактного миокарда ЛЖ у пациентов в возрасте от 11 мес до 22,5 года без сопутствующей патологии и предложили переименовать заболевание в «изолированный некомпактный миокард левого желудочка». Тем самым подчеркивая, что в основе заболевания лежит несовершенство процессов эмбриогенеза. У заболевания были и другие названия, такие как «губчатый миокард», «гипертрабекулярный миокард», «фетальный миокард» [4—6].

В настоящее время НКМЛЖ относится к неклассифицируемым кардиопатиям Всемирной организацией здравоохранения [7] и Европейским обществом кардиологии (ESC) [8] и к генетическим кардиомиопатиям (КМП) Американской ассоциацией сердца (AHA) [9]. В 2013 г. была предложена новая классификация КМП (MOGE (S)) [10], в которой были отражены: M (morphofunctional) — морфологическая характеристика, O (organ involvement) — вовлечение в процесс различных органов и систем, G (genetic or familial inheritance) — тип наследования, E (etiologiical annotation) — этиология кардиопатии, S (Heart Failure Stage) — стадия сердечной недостаточности. Так, некомпактная КМП может быть как самостоятельной КМП (M_{LVNC}), так и сочетаться с гипертрофической КМП (M_{LVNC+D}). Более детальное и подробное описание нозологии позволило конкретизировать ряд особенностей заболевания, что в свою очередь помогло находить более индивидуальный подход к больным с КМП.

Генез развития заболевания до конца неясен. Существует несколько точек зрения на процесс формирования некомпактной КМП: нарушение процесса эмбриогенеза и развитие заболевания непосредственно в процессе жизни. В раннем периоде эмбриогенеза миокард представляет собой сетчатую рыхлую структуру с глубокими полостями и щелевидными пространствами, сообщающимися с полостью ЛЖ. На 5—8-й недели нормального эмбриогенеза происходит уплотнение сетчатого губчатого слоя с формированием нормального «компактного» слоя, начиная от основания сердца к его верхушке, от эпикарда к эндокарду. Одновременно с этими процессами начинают формироваться коронарный кровоток, и межтрабекулярные пространства уменьшаются до капилляров [11]. Как правило, уплотнение трабекулярного слоя активнее происходит в ЛЖ, поэтому миокард правого желудочка (ПЖ) в норме имеет более губчатую структуру. Теория врожденной патологии подразумевает, что происходит нарушение

нормального морфогенеза — уплотнения губчатого слоя, механизм нарушения которого до конца неясен, в результате чего миокард сохраняет губчатую структуру с выраженными трабекулами и глубокими межтрабекулярными пространствами.

Несмотря на неоспоримую теорию нарушения процессов эмбриогенеза, лежащих в основе развития некомпактного миокарда, существует ряд исследований, подтверждающих гипотезу, что механизмы, ведущие к возникновению некомпактного слоя или увеличению трабекулярности, могут происходить в течение жизни. У молодых спортсменов повышенная трабекулярность может стать следствием ремоделирования миокарда [12]. В этом случае может стать заметным некомпактный слой, но компактный слой остается более выраженным. Высказано предположение, что подробное обследование (электрокардиография, ЭхоКГ, суточное мониторирование электрокардиограммы и магнитно-резонансная томография) способствует распознаванию доброкачественной повышенной трабекулярности, которая может быть физиологической адаптацией к физической нагрузке и может рассматриваться как норма у спортсменов. Увеличение трабекулярности ЛЖ наблюдается у женщин во время беременности, свидетельствуя, что трабекулярность — это ответ на повышение нагрузки ЛЖ или на другие адаптационные механизмы, связанные с беременностью [13]. Кроме того, увеличение трабекулярности наблюдается у отдельных лиц с серповидно-клеточной анемией и может представлять собой излишний ответ миокарда на увеличение преднагрузки [14]. Таким образом, эти доказательства подтверждают гипотезу о возможности возникновения некомпактного миокарда вследствие различных причин, включая беременность, серповидно-клеточную анемию, и профессиональную физическую подготовку.

Истинную распространенность некомпактной кардиомиопатии сложно определить, потому что диагностические критерии не стандартизованы. Большинство исследований, посвященных этой проблеме, проводятся у пациентов с наличием симптомов, а также у родственников больных [15, 16]. Поэтому основным ограничением является то, что доступные данные о распространенности заболевания получены из ретроспективных анализов с узкой выборкой. В исследовании, проведенном в Швейцарии с января 1984 г. по декабрь 1998 г., только у 0,014% пациентов был выявлен некомпактный миокард ЛЖ [15]. Однако за последнее десятилетие интерес к проблеме некомпактного миокарда ЛЖ растет. Этому способствовало появление современных методов визуализации сердца, что позволило диагностировать патологию чаще. Таким образом, в швейцарском исследовании сильно занижена истинная распространенность заболевания. При этом некомпактный миокард ЛЖ встречается намного чаще у пациентов с сердечной недостаточностью [16, 17].

Для НКМЛЖ характерны различные варианты возникновения. Встречаются как спорадические, так и семейные случаи заболевания. Семейная форма НКМЛЖ наблюдается в 18—36% случаев у взрослого населения [3, 18]. Среди детей семейная форма НКМЛЖ встречается в 50% случаев.

Генетика НКМЛЖ

НКМЛЖ — это генетически гетерогенное заболевание со спорадическими и семейными случаями. Оно мо-

жет быть связано с мутациями в митохондриях, цитоскелете, Z-линии и саркомерными белками. Аутосомно-доминантное наследование [19] встречается чаще, чем с X-сцепленное [20]. Кроме того, встречается аутосомно-рецессивный тип наследования. Вопрос пенетрантности остается нерешенным. У некоторого числа детей с хромосомными абберациями описана некомпактность миокарда ЛЖ [21]. Генетические причины некомпактной КМП неоднородны и, вероятно, лежат в области двух метаболических путей (в зависимости от клинического фенотипа). Наиболее частый путь, связывающий фенотип с первичной мутацией, — нарушение белок-белкового взаимодействия в следующих системах: система, задействованная в структурных белках сердечной мышцы (например, белки саркомеров), и система протеинов, задействованных в эмбриональном развитии сердечно-сосудистой системы (например, NOTCH сигнальный путь) [21].

Известно более 60 генов, мутации в которых приводят к развитию НКМЛЖ. Согласно данным литературы, мутации в генах, кодирующих белки саркомеров (*MYH7*, *ACTC1*, *TNNT2*, *MYBPC3*, *TRPM1* и *TNNI3*), вероятно, обуславливают почти $\frac{1}{3}$ семейных случаев некомпактного миокарда. J. Towbin и соавт. [21] у пациентов без врожденных пороков сердца выявили мутации в Z-линии, кодирующей белок LDB3. Y. Hoedemaekers и соавт. [18] показали, что некомпактная КМП может быть связана с генетическими вариантами генов — *TAZ* и *LMNA*, которые кодируют белки, связывающие кальций. A. Postma и соавт. [22] отметили, что при распространенности в 29% мутаций в генах, кодирующих белки саркомеров, доля мутаций в генах *MYH7* и *MYBPC3* была наибольшей (13 и 8% соответственно) [18, 21–24].

J. Towbin и соавт. [20] показали, что мутации в гене *SCN5A*, кодирующем натриевые каналы, связаны с нарушениями ритма у пациентов с некомпактной КМП. Мутации в гене, кодирующем белок цитоскелета дистрофин, являются причиной мышечных дистрофий Дюшенна и Беккера у мальчиков, и также описаны у пациентов с некомпактной КМП. Кроме того, гомозиготная делеция 2 п.о. (5208_5209delAG) в области альтернативного сплайсинга гена *DSP*, способная вызывать аритмогенную и дилатационную КМП, также была описана у пациентов с некомпактной КМП [24].

X-связанный тип некомпактной КМП, как правило, ассоциирован с тяжелым мультисистемным заболеванием — синдромом Барта (мутации в гене *TAZ*), поражающим в основном мужчин, хотя описан случай синдрома Барта у женщины [25]. Мутация в гене *TAZ* затрагивает функционирование митохондрий и саркомеров, что приводит к КМП (не только некомпактной), скелетной миопатии, циклической нейтропении и дефициту ключевого фосфолипида мембраны кардиомиоцитов и митохондрий под названием «кардиолипин» (Finsterer, 2009). Мутации митохондриального генома также были описаны у пациентов с некомпактной КМП [26]. Несколько мутаций в генах, вызывающих врожденные пороки сердца в сочетании с некомпактной КМП, описаны в литературе. Так, J. Towbin и соавт. [20] выявили каузальные мутации в гене *DTNA* у пациентов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца и некомпактной КМП. Мутации в гене *Nkx2-5* были определены у детей с некомпактной КМП и дефектом межпредсердной перегородки; мутации гена *MYH7* описаны у пациентов с некомпактной КМП и аномалией Эбштейна [22, 27].

Следующие хромосомные аномалии были выявлены у пациентов с некомпактной КМП и синдромальными заболеваниями: делеция 1p36, делеция 7p14–3p14.1, субтеломерная делеция 18p, делеция 22q11.2, трисомия 18 и 13, делеция 8p23.1, тетрасомия 5q35.2–5q35, мутации RPS6KA3 (синдром Coffi n-Lowry), NSD1 мутация (синдром Сотоса) и удвоение PMP22 (тип Шарко—Мари—Тута 1A) [4, 9, 28–33].

В то же время при генетическом тестировании семейных форм некомпактной КМП патогенные варианты в уже известных генах, связанных с заболеванием, выявляются не более чем в половине случаев [15]. Это свидетельствует о наличии других еще неизученных генов; при этом, перечень генных локусов продолжает пополняться. Так, ранее мы выявили новый вариант гена *DES* с.330_338del, который отвечает за развитие как миофибриллярной миопатии, так и НКМЛЖ [34].

Диагностика и клиническое течение заболевания

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики НКМЛЖ остается ЭхоКГ. Характерными эхокардиографическими особенностями заболевания являются толстый двухслойный миокард, состоящий из некомпактного и компактного слоев, выраженные трабекулы и глубокие межтрабекулярные выемки, карманы. Существует ряд диагностических критериев заболевания, позволяющих поставить диагноз. T. Chin и соавт. [3] первыми предложили критерии диагностики НКМЛЖ. В своей работе они вычислили соотношение между расстоянием от эпикарда до верхушки трабекул (Y) (X) и расстоянием от эпикарда до основания трабекул, измеренное в конце диастолы в парастернальной проекции по короткой оси. И отношение X/Y <0,5 на основе измерений позволяет поставить диагноз НКМЛЖ [3]. Однако T. Chin и соавт. не учитывали в своих критериях наличие определенного количества трабекул и кровотока в межтрабекулярных пространствах при цветовой доплерографии. В 2001 г. свои критерии предложили R. Jenni и соавт. [35]: наличие двухслойной структуры сердца, трабекул и кровотока между ними, соотношение между толщиной некомпактного слоя и толщиной компактного >2,0 (измеренное в конце систолы, в проекции короткой оси) в отсутствие других аномалий сердца. В дальнейшем свои критерии предложили C. Stöllberger и соавт. [5, 36]. Эти критерии включают двухслойный миокард, наличие межтрабекулярных пространств, сообщающихся с полостью ЛЖ, и наличие больше трех трабекул той же экзогенности, что и миокард, определяемых во время диастолы и расположенных апикально по отношению к папиллярным мышцам. В 2012 г. T. Paterick и соавт. [37] предложили оценить размер трабекул по отношению к толщине компактного слоя на разных срезах ЛЖ в течение всего сердечного цикла из разных проекций. Лучшей позицией авторы считают короткую ось в конце диастолы, поскольку в диастолу наиболее точно можно оценить толщину компактного и некомпактного слоев, при этом отношение некомпактного к компактному слою (NC/C) более 2 удовлетворяет критериям НКМЛЖ. При сочетании с измененной функцией и механикой сокращения миокарда возможно поставить диагноз [37].

Иногда для уточнения диагноза требуется магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. Данный вид исследования позволяет выявлять структуру миокарда с вы-

соким пространственным разрешением. МРТ сердца позволяет проводить дифференциальную диагностику НКМЛЖ с аномальными хордами, дилатационной КМП с декомпенсированным гипертоническим сердцем, тромбозом верхушки ЛЖ, с апикальной формой гипертрофической КМП. Существует ряд диагностических критериев, позволяющих установить диагноз НМЛЖ.

Метод S. Petersen и соавт. [38]: измерения проводятся по длинной оси на уровне между митральным клапаном и верхушкой ЛЖ в конце диастолы, сравнивается толщина некомпактного и компактного слоев. Соотношение этих величин более 2,3 позволяет установить диагноз НМЛЖ [38]. Наиболее частая локализация некомпактного миокарда — средние, верхушечные сегменты и верхушка ЛЖ. Крайне редко некомпактный миокард выявляется в базальных сегментах.

В 2007 г. R. Stacey и соавт. [39] предложили оценивать соотношение компактного и некомпактного слоев в конце систолы; полученное соотношение больше 2 также свидетельствует о наличии НКМЛЖ.

Наибольшую чувствительность и специфичность (91,6 и 86,5% соответственно) имеет метод, разработанный A. Jasquier и соавт. [40]. Они предложили проводить вычисление общей массы миокарда и массы непосредственно некомпактного слоя, а затем оценивать их соотношение; соотношение 20% и более является критерием некомпактного.

Для НКМЛЖ характерна триада симптомов: нарушение ритма и проводимости сердца, сердечная недостаточность и тромбоемболические осложнения.

У пациентов с НМЛЖ в 88—94% случаев выявляются изменения на ЭКГ [5, 15]. При этом дисфункция синусового узла может быть начальным клиническим проявлением заболевания [41]. У 5—29% пациентов диагностируется фибрилляция предсердий [42]. Желудочковые нарушения ритма являются ведущими в структуре заболевания и выявляются с частотой 19—47% [43].

Сердечная недостаточность у пациентов с НМЛЖ может быть как систолическая, так и диастолическая. Причина развития систолической дисфункции до конца не ясна. Одна из возможных причин — гипоперфузия субэндокардиальных слоев при наличии сохранных коронарных артерий [3, 42].

Тромбоемболические осложнения возникают у пациентов с НМЛЖ с частотой 13—24% [44]. Тромбоемболические осложнения могут проявляться как инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, мезентериальный тромбоз, инфаркт почек или периферическая эмболия [42, 45, 46]. Причиной этих осложнений могут служить тромбы, которые образовались в полости ЛЖ, в следствии систолической дисфункции и наличия повышенной трабекулярности и глубоких межтрабекулярных пространств [44].

НКМЛЖ можно рассматривать как самостоятельное заболевание (изолированный НКМЛЖ) или как сочетанную патологию с некардиальными и кардиальными заболеваниями. Например, НКМЛЖ встречается у пациентов с тафазинопатиями (вызванными мутациями в гене *TAZ* [Tafazzin или G4.5]) с дилатационным и гипокнетическим фенотипом [20, 23, 47—49]. В качестве структурного признака с потенциальным и функциональным влиянием НМЛЖ может способствовать дисфункции ЛЖ при сочетанных кардиологических заболеваниях, таких как ишемическая болезнь сердца или врожденный порок сердца.

На основании современных представлений НКМЛЖ можно сгруппировать следующим образом:

— изолированная НКМЛЖ. Наличие некомпактного миокарда в ЛЖ, нормальная систолическая и диастолическая функция ЛЖ, толщина стенок. Генетические особенности для такого течения заболевания пока не известны. Но наличие морфологических изменений в виде зон некомпактного миокарда должны рассматриваться как предрасполагающие факторы для будущего возможного прогрессирования КМП [50];

— сочетание НКМЛЖ с врожденными пороками сердца. Наиболее часто НКМЛЖ сочетается с такими пороками сердца, как открытый артериальный проток, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, но также с более тяжелыми, как аномалия Эбштейна или гипоплазия левых отделов сердца [28, 51];

— аритмическая форма НКМЛЖ, для которой характерны нормальные размеры сердца, сохраненная систолическая функция ЛЖ и наличие желудочковых нарушений ритма сердца. Они являются независимым фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов с НКМЛЖ в отличие от пациентов с такими же нарушениями ритма сердца в отсутствие некомпактного миокарда [52—54];

— дилатационный тип НКМЛЖ, характеризуется дилатацией ЛЖ и снижением его систолической функции. При данном типе НКМЛЖ наблюдается волнообразное течение с периодами улучшения систолической функции и уменьшения камер сердца [4, 16];

— гипертрофический тип. Характеризуется обычно асимметрично утолщенной перегородкой с нарушенной диастолической и повышенной систолической функцией. При дальнейшем прогрессировании заболевания наблюдаются дилатация полостей и снижение систолической функции [55];

— смешанный фенотип (гипертрофический + дилатационный), для которого характерны утолщение стенок, дилатация и снижение систолической функции ЛЖ. Этот фенотип ассоциирован с повышенным риском смерти и встречается у детей с метаболическими или митохондриальными заболеваниями [55]. Прогноз у пациентов с этим фенотипом хуже, чем у пациентов с дилатационным типом;

— поражение ПЖ, или бивентрикулярный тип НКМЛЖ. Характеризуется повышенной трабекулярностью как ПЖ, так и ЛЖ. Известные диагностические критерии не применимы для оценки некомпактного слоя ПЖ [56]. Для данного типа характерно наличие выраженной трабекулярности и губчатого миокарда в ПЖ чаще всего на латеральной стенке ПЖ, с поражением трикуспидального клапана в тяжелых случаях [4];

— рестриктивный тип НКМЛЖ. Встречается крайне редко. Для него характерны расширение левого или обоих предсердий и диастолическая дисфункция. Этот фенотип имитирует клиническое течение рестриктивных КМП. Пациенты, как правило, имеют плохой прогноз из-за внезапных кардиальных осложнений, связанных с аритмией, или реже сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [55].

Приобретенная и потенциально обратимая НКМЛЖ, как сообщалось ранее, встречается у спортсменов, беременных, пациентов с анемией, хронической почечной недостаточностью [13, 14, 57]. Эти наблюдения расширяют диапазон этиопатогенетических гипотез от нарушения процессов эмбриогенеза до приобретенных патогенетиче-

ских звеньев, включая гемодинамический, а также фенотип управляемую экспрессию генов.

Заключение

Таким образом, НКМЛЖ представляет собой редкое, генетически гетерогенное заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом для пациентов. Ранняя диагностика и своевременное начало лечения являются единственной возможностью для пациента снизить риск

развития тромбоземболических осложнений и проявлений сердечной недостаточности. С появлением современных методов визуализации сердца и внедрением в клиническую практику генетических методов исследования ранняя диагностика данного заболевания стала возможной.

Работа поддержана средствами гранта РФФИ 17-04-00521 А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Grant RT. An unusual anomaly of the coronary vessels in the malformed heart of a child. *Heart*. 1926;13:273-283.
- Engberding R, Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. *American Journal of Cardiology*. 1984;53:1733-1734.
- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K MR. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation Journal*. 1990;83:507-517.
- Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, et al. Clinical Characterization of Left Ventricular Noncompaction in Children: A Relatively Common Form of Cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;108(21):2672-2678. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000100664.10777.B8>
- Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G Left Ventricular Hypertrabeculation/Noncompaction and Association With Additional Cardiac Abnormalities and Neuromuscular Disorders. *Journal of Cardiology*. 2001;9149(2):899-902.
- Dusek J, Ostádal B DM. Postnatal persistence of spongy myocardium with embryonic blood supply. *Archives of Pathology*. 1975;99(6):312.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarsfas I, Martin I NP. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-842.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*. 2008;29(2):270-276. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functio. *Circulation*. 2006;113(14):1807-1816. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.174287>
- Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, Marwick T, Pinney S, Bellazzi R, Favalli V, Kramer C, Roberts R, Zoghbi WA, Bonow R, Tavazzi L, Fuster V, Narula J The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: Endorsed by the world heart federation. *Global Heart*. 2013;8(4):355-382. <https://doi.org/10.1016/j.ghheart.2013.11.001>
- Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, Thompson RP AR. Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec*. 2000;258:319-337.
- Gati S, Chandra N, Bennett RL, Reed M, Kervio G, Panoulas VF, Ghani S, Sheikh N, Zaidi A, Wilson M, Papadakis M, Carré F, Sharma S. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart*. 2013;99(6):401-408. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303418>
- Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, Zaidi A, Sheikh N, Reed M, Sharma R, Thilaganathan B, Sharma S. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: Implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. *Circulation*. 2014;130(6):475-483. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008554>
- Gati S, Papadakis M, Van Niekerk N, Reed M, Yeghen T, Sharma S. Increased left ventricular trabeculation in individuals with sickle cell anaemia: Physiology or pathology? *International Journal of Cardiology*. 2013;168(2):1658-1660. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.039>
- Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(2):493-500. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00755-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00755-5)
- Kovacevic-Preradovic T, Jenni R, Oechslin EN, Noll G, Seifert B, Attenhofer Jost CH. Isolated left ventricular noncompaction as a cause for heart failure and heart transplantation: a single center experience. *Cardiology*. 2009;112(2):158-164. <https://doi.org/10.1159/000147899>
- Patrianakos AP, Parthenakis FI, Nyktari EG, Vardas PE. Noncompaction Myocardium Imaging with Multiple Echocardiographic Modalities. *Echocardiography*. 2008;25(8):898-900. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2008.00708.x>
- Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, Frohn-Mulder I, van der Smagt JJ, Pfefferkorn JE, Wessels MW, ten Cate FJ, Sijbrands EJG, Dooijes D., Majoor-Krakauer DF. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Circulation Cardiovascular Genetics*. 2010;3(3):232-239. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.903898>
- Sasse-Klaassen S, Gerull B, Oechslin E, Jenni R, Thierfelder L. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in the adult is an autosomal dominant disorder in the majority of patients. *American Journal of Medical Genetics*. 2003;119A(2):162-167. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20075>
- Zaragoza MV, Arbustini E, Narula J. Noncompaction of the left ventricle: primary cardiomyopathy with an elusive genetic etiology. *Current opinion in pediatrics*. 2007;19(6):619-627. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f1ecbc>
- Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *The Lancet*. 2015;386(9995):813-825. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61282-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61282-4)
- Postma AV, van Engelen K, van de Meerakker J, Rahman T, Probst S, Baars MJH, Bauer U, Pickardt T, Sperling SR, Berger F, Moorman AFM, Mulder BJM, Thierfelder L, Keavney B, Goodship J, Klaassen S. Mutations in the sarcomere gene MYH7 in Ebstein anomaly. *Circulation Cardiovascular Genetics*. 2011;4(1):43-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.957985>
- Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, Haneda N, Uese K, Miyawaki T, Dreyer WJ, Messina J, Li H, Bowles NE, Towbin JA. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation*. 2001;103(9):1256-1263. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.9.1256>
- Finsterer J, Hess B, Stöllberger C. Noncompacted foamy heart in suspected mitochondrial disorder. *International Journal of Cardiology*. 2008;128(2):77-78. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.04.164>
- Cosson L, Toutain A, Simard G, Kulik W, Matyas G, Guichet A, Blasco H, Maakaroun-Vermesse Z, Vaillant MC, Le Caignec C, Chantepie A, Labarthe F. Barth syndrome in a female patient. *Molecular genetics and metabolism*. 2012;106(1):115-120. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.01.015>
- Tang S, Batra A, Zhang Y, Ebenroth ES, Huang T. Left ventricular non-compaction is associated with mutations in the mitochondrial genome. *Mitochondrion*. 2010;10(4):350-357. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2010.02.003>

27. Ouyang P, Saarel E, Bai Y, Luo C, Lv Q, Xu Y, Wang F, Fan C, Younszai A, Chen Q, Tu X, Wang QK. A de novo mutation in NKX2.5 associated with atrial septal defects, ventricular noncompaction, syncope and sudden death. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2011;412(1-2):170-175. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.09.035>
28. Digilio MC, Bernardini L, Gagliardi MG, Versacci P, Baban A, Capolino R, Dentici ML, Roberti MC, Angioni A, Novelli A, Marino B, Dalapiccola B. Syndromic non-compaction of the left ventricle: associated chromosomal anomalies. *Clinical Genetics*. 2013;84(4):362-367. <https://doi.org/10.1111/cge.12069>
29. Sellars EA, Zimmerman SL, Smolarek T, Hopkin RJ. Ventricular noncompaction and absent thumbs in a newborn with tetrasomy 5q35.2-5q35.3: An association with Hunter-McAlpine syndrome? *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2011;155(6):1409-1413. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33997>
30. Yukifumi M, Hirohiko S, Fukiko I, Mariko M. Trisomy 13 in a 9-year-old girl with left ventricular noncompaction. *Pediatric cardiology*. 2011;32(2):206-207. <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9831-5>
31. Martinez HR, Niu MC, Sutton VR, Pignatelli R, Vatta M, Jefferies JL. Coffin-Lowry syndrome and left ventricular noncompaction cardiomyopathy with a restrictive pattern. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2011;155(12):3030-3034. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33856>
32. Beken S, Cevik A, Turan O, Hirfanoglu IM, Unal S, Altuntaş N, Pektas A, Türkyilmaz C, Tunaoglu S. A neonatal case of left ventricular noncompaction associated with trisomy 18. *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)*. 2011;22(2):161-164. Accessed March 31, 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21848008>
33. Martinez HR, Belmont JW, Craig WJ, Taylor MD, Jefferies JL. Left ventricular noncompaction in Sotos syndrome. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2011;155(5):1115-1118. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33838>
34. Myasnikov RP, Shcherbakova NV, Kulikova OV, Meshkov AN, Kharlap MS, Kiseleva AV, Zharikova AA, Dadali EL, Semenova NA, Koretsky SN, Blagova OV, Mershina EA, Sinityn VE, Drapkina OM, Boytsov SA. Des gene mutation in a family of proband with myofibrillary myopathy and non-compaction cardiomyopathy, resulted in cardiac transplantation. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;0(10):9-16. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-9-16>
35. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2001;86(6):666-671. Accessed December 15, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711464>
36. Stöllberger C, Gerecke B, Finsterer J, Engberding R. Refinement of echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction. *International journal of cardiology*. 2013;165(3):463-467. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.08.845>
37. Paterick TE, Tajik AJ. Left Ventricular Noncompaction. *Circulation Journal*. 2012. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-0666>
38. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, Watkins H, Neubauer S. Left Ventricular Non-Compaction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):101-105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.045>
39. Stacey RB, Andersen MM, St. Clair M, Hundley WG, Thohan V. Comparison of Systolic and Diastolic Criteria for Isolated LV Noncompaction in CMR. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(9):931-940. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.01.014>
40. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, Vidal V, Bartoli JM, Habib G, Moulin G. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *European Heart Journal*. 2010;31(9):1098-1104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp595>
41. Gungor B, Alper AT, Celebi A, Bolca O. Sinus node dysfunction as the first manifestation of left ventricular noncompaction with multiple cardiac abnormalities. *Indian pacing and electrophysiology journal*. 2013;13(4):157-161. Accessed April 1, 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24086099>
42. Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation*. 2004;109(24):2965-2971. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000132478.60674.D0>
43. Rigopoulos A, Rizos IK, Aggeli C, Kloufetos P, Papacharalampous X, Stefanadis C, Toutouzas P. Isolated left ventricular noncompaction: an unclassified cardiomyopathy with severe prognosis in adults. *Cardiology*. 2002;98(1-2):25-32. <https://doi.org/10.1159/000064677>
44. Stöllberger C, Blazek G, Dobias C, Hanafin A, Wegner C, Finsterer J. Frequency of Stroke and Embolism in Left Ventricular Hypertrabeculation/Noncompaction. *The American Journal of Cardiology*. 2011;108(7):1021-1023. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.05.039>
45. Myasnikov RP, Kulikova OV, Kharlap MS, Koretsky SN, Andreenko EYu, Mershina EA, Sinityn VE, Boytsov SA. Non-compaction myocardium of left ventricle: secondary prevention of thromboembolism. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):100-104. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-100-104>
46. Myasnikov RP, Blagova OV, Kulikova OV, Mershina EA, Kharlap MS, Andreenko EYu, Koretsky SN, Serdyuk SE, Bazaeva EV, Virabova IA, Beregovskaya SA, Sinityn VE, Boytsov SA. The specifics of noncompacted cardiomyopathy manifestation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(5):78. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-78-82>
47. Ferreira C, Thompson R, Vernon H. *Barth Syndrome*. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed December 19, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25299040>
48. Chen R, Tsuji T, Ichida F, Bowles KR, Yu X, Watanabe S, Hirono K, Tsubata S, Hamamichi Y, Ohta J, Imai Y, Bowles NE, Miyawaki T, Towbin JA; Noncompaction study collaborators. Mutation analysis of the G4.5 gene in patients with isolated left ventricular noncompaction. *Molecular genetics and metabolism*. 2002;77(4):319-325. Accessed December 19, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468278>
49. Chang B, Momoi N, Shan L, Mitomo M, Aoyagi Y, Endo K, Takeda I, Chen R, Xing Y, Yu X, Watanabe S, Yoshida T, Kanegane H, Tsubata S, Bowles NE, Ichida F, Miyawaki T; Noncompaction study collaborators. Gonadal mosaicism of a TAZ (G4.5) mutation in a Japanese family with Barth syndrome and left ventricular noncompaction. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010;100(2):198-203. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.02.021>
50. Zemrak F, Ahlman MA, Captur G, Mohiddin SA, Kawel-Boehm N, Prince MR, Moon JC, Hundley WG, Lima JA, Bluemke DA, Petersen SE. The relationship of left ventricular trabeculation to ventricular function and structure over a 9.5-year follow-up: the MESA study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(19):1971-1980. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.035>
51. Büchel V, Jost A. Left ventricular non-compaction: Prevalence in congenital heart disease. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(6):2477-2481. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.05.095>
52. Towbin JA. Left Ventricular Noncompaction: A New Form of Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2010;6(4):453-469. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2010.06.005>
53. Caliskan K, Ujvari B, Bauernfeind T, Theuns DA, Van Domburg RT, Akca F, Jordaens L, Simoons ML, Szili-Torok T. The prevalence of early repolarization in patients with noncompaction cardiomyopathy presenting with malignant ventricular arrhythmias. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2012;23(9):938-944. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02325.x>
54. Steffel J, Duru F. Rhythm disorders in isolated left ventricular noncompaction. *Annals of medicine*. 2012;44(2):101-108. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.554427>
55. Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, Jefferies JL, Price JF, Decker JA, Denfield SW, Dreyer WJ, Smith O, Towbin JA, Kim JJ. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation*. 2013;127(22):2202-2208. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002511>
56. Ulusoy RE, Kucukarslan N, Kirilmaz A, Demiralp E. Noncompaction of ventricular myocardium involving both ventricles. *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2006;7(6):457-460. <https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.07.011>
57. Markovic NS, Dimkovic N, Damjanovic T, Loncar G, Dimkovic S. Isolated ventricular noncompaction in patients with chronic renal failure. *Clinical nephrology*. 2008;70(1):72-76. Accessed December 21, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18793554>

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin201813232>

Оценка безопасности ранней выписки больных после эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях с использованием суточного и телеметрического мониторинга электрокардиограммы

Ю.В. ДАНИЛУШКИН, Ю.Г. МАТЧИН, Н.С. ШАМРИНА, Д.С. БУБНОВ, Г.А. СИЛЬВЕСТРОВА, Р.В. АТАНЕСЯН, А.Б. БАСИНКЕВИЧ, Г.В. РЯБИКИНА, Ф.Т. АГЕЕВ

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

Цель исследования. Оценка безопасности ранней выписки больных после эндоваскулярного лечения коронарных артерий (менее чем через 24 ч после процедуры) посредством традиционного холтеровского мониторинга электрокардиограммы — ЭКГ (ХМ ЭКГ) или телеметрического мониторинга ЭКГ в течение 1-х суток после выписки из стационара. **Материал и методы.** В исследование включили 363 больных ишемической болезнью сердца, которым в лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения при Научно-диспансерном отделе «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ проводили эндоваскулярное лечение коронарных артерий с госпитализацией на одну ночь. ХМ ЭКГ проводили по стандартной методике. Записи анализировали в полуавтоматическом режиме с ручной обработкой результатов морфологической классификации комплексов QRS и артефактов. Телеметрическое наблюдение ЭКГ осуществляли с помощью прибора ААТОС-ЕКГ (Финляндия), который передавал данные на центральную мониторинговую станцию круглосуточного on-line-центра с минимальной задержкой (3—9 с). **Результаты.** ХМ ЭКГ проводили у 308 (85%) больных, средняя продолжительность мониторинга составила 23±1,2 ч. Качество записи ЭКГ оценено как хорошее у 294 (95%) пациентов, как удовлетворительное у 12 (4%) и как плохое у 2 (1%). При мониторинге угрожающих жизни нарушений ритма и проводимости, а также ишемических изменений конечной части желудочкового комплекса не наблюдалось. Телеметрическое наблюдение ЭКГ проводили у 55 (15%) больных. Наблюдение проводили по 1 отведению. Исследование успешно завершено у 54 (98,2%) пациентов, у 1 (1,8%) телеметрическое наблюдение провести не удалось. Качество передачи и записи ЭКГ у 47 (85,5%) больных расценено как хорошее, у 7 (12,7%) — как удовлетворительное. При мониторинге угрожающих жизни нарушений ритма и проводимости, а также ишемических изменений конечной части желудочкового комплекса не наблюдалось. **Заключение.** Проведение баллонной ангиопластики со стентированием с госпитализацией на 1 день по данным ХМ и телеметрического мониторинга ЭКГ является безопасным. Применение новых современных систем дистанционного on-line-мониторинга ЭКГ может способствовать более активному внедрению в клиническую практику краткосрочных схем госпитализации больных для эндоваскулярного лечения, но требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: стентирование коронарных артерий, краткосрочная госпитализация, безопасность, телеметрия, холтеровское мониторирование.

Evaluation of safety of early discharge after coronary stenting with Holter and telemetric ECG monitoring

Y.V. DANILUSHKIN, Y.G. MATCHIN, N.S. SHAMRINA, D.S. BUBNOV, A.B. BASINKEVICH, F.T. AGEEV, G.A. SILVESTROVA, G.V. RYABIKINA

National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Healthcare of Russia.

Aim. To study the safety of early discharge after endovascular coronary artery treatment (less than 24 hours after the procedure) with traditional Holter monitoring of ECG or telemetric ECG monitoring during the first 24 hours after discharge from the hospital. **Materials and methods.** 363 patients with chronic ischemic heart disease who underwent endovascular coronary artery treatment with overnight hospitalization were included in the study. Holter ECG monitoring was carried out according to a standard procedure. The records were analyzed in a semi-automatic mode with manual processing of the results of the morphological classification of QRS complexes and artifacts. Telemetry ECG monitoring was carried out with the device «AATOS-ECG» (manufactured in Finland), which transmitted data to a central monitoring station in 24-hour «on-line» monitoring center with a minimum delay (3—9 s). **Results.** Holter ECG monitoring was performed in 308 patients (85% of the total number of patients), the average duration of monitoring was 23 ± 1.2 hours. The quality of ECG recording was evaluated as «good» in 294 (95%) cases, as «satisfactory» in 12 (4%) cases and in 2 (1%) cases the quality of ECG recording was evaluated as «unsatisfactory». During monitoring life-threatening rhythm and conduction disorders, as well as ischemic changes in the final part of the ventricular complex, were not observed in any of the patients. Telemetric ECG monitoring was performed in 55 patients (15% of the total number included in the study). Observation was conducted with 1 lead. The study was successfully completed in 54 (98.2%) patients, in one patient (1.8%), telemetry was unsuccessful. The quality of transmission and recording of ECG in 47 (85.5%) patients was evaluated as «good», in 7 (12.7%) as «satisfactory». During monitoring life-threatening rhythm and conduction disorders, as well as ischemic changes in the final part of the ventricular complex, were not observed in any of the patients. **Conclusion.** Carrying out balloon angioplasty with stenting during overnight hospitalization according to Holter and telemetric ECG monitoring is safe. The use of new modern systems of on-line remote ECG monitoring can lead to more active introduction into clinical practice of endovascular treatment in short-term hospitalization programs, but it requires further research.

Keywords: coronary artery stenting, overnight, short-term hospitalization, safety, telemetry, Holter monitoring.

Сведения об авторах:

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; тел.: +7(495)414-6983; e-mail: dan734@mail.ru

Матчин Юра Георгиевич — д.м.н., 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; тел.: +7(495)414-6853; e-mail: yumatchin@gmail.com

Шамрина 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; тел.: +7(495)414-6983; e-mail: n.s.shamrina@rambler.ru

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; тел.: +7(495)414-5307; e-mail: bubnowdima@mail.ru

Басинкевич Арина Борисовна — к.м.н., заместитель главного врача по амбулаторной работе НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15а, 121552; тел.: +7(495)414-6631; e-mail: abasinkevich@yandex.ru

Агеев Фаиль Таипович — д.м.н., руководитель научно-диспансерного отделения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15а, 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, 15а, 121552

Рябкина Галина Владимировна — д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник Отдела новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15а, 121552

Автор, ответственный за контакты с редакцией — Данилушкин Юрий Владимирович

Сердечно-сосудистые заболевания занимают в России первое место среди причин смерти, в 2016 г. от них умерли более 887 тыс. человек [1]. Рентгенэндоваскулярные методы занимают важнейшее место в лечении больных со стенозирующим поражением коронарных артерий [2—4]. За последнее время наблюдается увеличения количества диагностических и лечебных эндоваскулярных вмешательств в амбулаторных условиях и с краткосрочной госпитализацией [5—10]. Такой подход позволяет не только рациональнее использовать коечный фонд специализированных медицинских учреждений, но и снизить стоимость процедуры [11, 12]. Одним из важнейших аспектов дальнейшего развития этого направления является обеспечение должного уровня безопасности для пациента, сопоставимого с обычной (3—4-дневной) схемой госпитализации.

Цель настоящего исследования — оценка безопасности ранней выписки больных после эндоваскулярного лечения коронарных артерий (менее чем через 24 ч после процедуры) посредством традиционного холтеровского мониторирования электрокардиограммы — ЭКГ (ХМ ЭКГ) или телеметрического мониторирования ЭКГ в течение 1-х суток после выписки из стационара.

Материал и методы

В исследование включили 363 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), которым в лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения при Научно-диспансерном отделе «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ проводили эндоваскулярное лечение коронарных артерий с госпитализацией пациента на одну ночь. Клиническая и ангиографическая характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Средний возраст больных составил $58,4 \pm 5,6$ года, 251 (69%) — мужчина; артериальной гипертонией страдали 315 (87%) пациентов, сахарным диабетом — 76 (21%), гиперлипидемия имела у 261 (72%). По данным рентгенконтрастной коронарной ангиографии у 174 (48%) больных выявлено поражение 1 коронарной артерии, у 142

(39%) — 2, у 47 (13%) — 3. У 15 (4%) больных имела окклюзия целевой коронарной артерии. Таким образом, все больные были из группы низкого и среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

На амбулаторном этапе перед поступлением в клинику всем больным проводили стандартное обследование, включавшее клиническое и биохимическое исследования крови, электро-, эхокардиографию, ультразвуковую доплерографию артерий доступа (лучевых, локтевых, плечевых сегментов с обеих сторон); в отсутствие противопоказаний выполняли пробу с дозированной физической нагрузкой. Больным до и после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) назначали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг/сут и клопидогрел в дозе 75 мг/сут в соответствии с существующими клиническими рекомендациями.

Показаниями к проведению эндоваскулярного лечения явились наличие у пациента стабильной стенокардии напряжения II—IV функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов в сочетании с объективными признаками ишемии миокарда при проведении нагрузочных проб или ХМ ЭКГ; наличие по данным коронарографии (КГ) хотя бы одного стеноза $\geq 50\%$.

Больной поступал в клинику утром в день процедуры. Баллонную ангиопластику со стентированием выполняли по стандартной методике лучевым или локтевым артериальным доступом. Утром на следующий день после процедуры снимали повязку с места пункции артерии, проводили общий осмотр пациента (включая место пункции) и съемку ЭКГ в 12 отведениях. В дальнейшем всем больным устанавливали холтеровский монитор ЭКГ или прибор для телеметрического мониторирования ЭКГ и выписывали домой. Все пациенты продолжали плановую медикаментозную терапию. Через 1 день пациент являлся в клинику для снятия монитора и повторного осмотра врачом.

ХМ ЭКГ проводили по стандартной методике, для регистрации ЭКГ использовали 7 электродов с формированием 3 отведений типа V_5 , AVF и V_2 . Записи анализировали в полуавтоматическом режиме с ручной обработкой результатов морфологической классификации комплек-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных (n=363)

Параметр	Значение	
	абс.	%
Средний возраст, годы	58,4±5,6	
Мужчины	251	69
Курение	178	49
Дислипидемия	261	72
Отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность	189	52
Постинфарктный кардиосклероз	225	62
Стенокардия II—III ФК	341	94
Сахарный диабет 2-го типа	76	21
Артериальная гипертензия	315	87
Фракция выброса ЛЖ, %	51,5±4,8	
Число пораженных артерий		
1	174	48
2	142	39
3	47	13
Окклюзия целевой артерии	15	4

Примечание. ФК — функциональный класс; ЛЖ — левый желудочек.

сов *QRS* и артефактов. При анализе 24-часовых записей выделяли периоды бодрствования и ночного сна, ориентируясь по суточному тренду частоты сердечных сокращений (ЧСС) и дневнику пациента. В результате автоматически получали следующие показатели: средняя частота синусового ритма за сутки; максимальная и минимальная частота за 24 ч наблюдения. Рассчитывали средние значения ЧСС в дневные и ночные часы. Кроме того, проводили оценку эпизодов нарушений ритма и проводимости, анализ эпизодов эктопической активности, анализ сегмента *ST—T*.

Телеметрическое наблюдение ЭКГ выполняли с помощью прибора ААТOS-ECG (Финляндия) (рис. 1). Прибор состоит из компактного носимого цифрового регистратора с 3 электродами для формирования одного отведения, соединенного беспроводным способом (bluetooth-соединение) со смартфоном, который передавал данные на центральную мониторинговую станцию круглосуточного on-line-центра мониторинга (рис. 2) с минимальной задержкой (3–9 с). Техническая и медицинская поддержка в on-line-режиме предоставлялась центром мониторинга. Кроме того, центр мониторинга предоставлял суточный отчет по результатам телеметрического мониторинга ЭКГ.

Пациенту оставляли контактный телефон центра мониторинга и лечащего врача для связи в случае необходи-

мости. Лечащий врач мог в любой момент в режиме реального времени рассмотреть ЭКГ пациента на портале центра дистанционного наблюдения ЭКГ, куда входил по специальному логину и паролю.

Результаты

Всего пролечены 363 больных, из них у 247 (68%) диагностическая КГ выполнялась до поступления в клинику, у 116 (32%) осуществлялась одномоментная КГ и стентирование коронарных артерий в день поступления. Из 363 больных у 334 (92%) проводилось стентирование 1 коронарной артерии, у 29 (8%) — 2, всего было пролечено 392 артерии. Стентирование передней нисходящей и огибающей артерий проводилось у 135 (35%) и 124 (31%) больных соответственно, правой коронарной артерии — у 133 (34%) больных.

Общая продолжительность пребывания больного в стационаре составила $23 \pm 1,5$ ч, средняя продолжительность пребывания в клинике после выполнения процедуры эндоваскулярного лечения — 19 ± 1 ч (табл. 2).



Рис. 1. Одноканальное устройство телеметрической регистрации ЭКГ ААТOS-ECG (Финляндия).

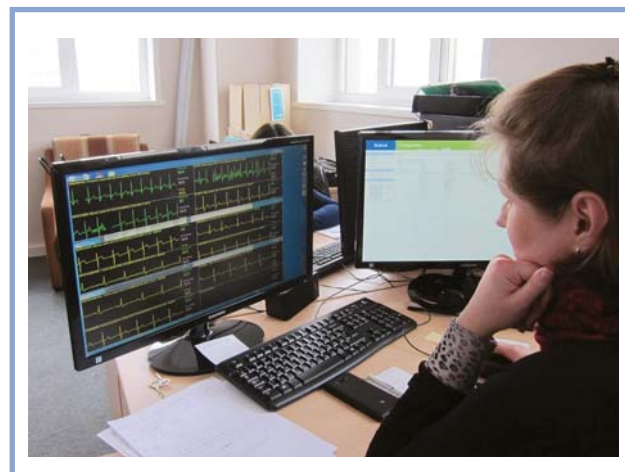


Рис. 2. On-line-центр телеметрического мониторинга ЭКГ.

Таблица 2. Результаты эндоваскулярного лечения пациентов, включенных в исследование (n=363)

Параметр	Значение	
	абс.	%
Стентирование 1 артерии	334	92
Стентирование 2 артерий	29	8
Общее число пролеченных артерий	392	
Пролеченные артерии:		
передняя нисходящая	135	35
огибающая	124	31
правая коронарная	133	34
Среднее число стентов на 1 больного	1,1±0,2	
Среднее время пребывания в стационаре, ч	23±1,5	
Средняя продолжительность пребывания в клинике после выполнения процедуры, ч	19±1	

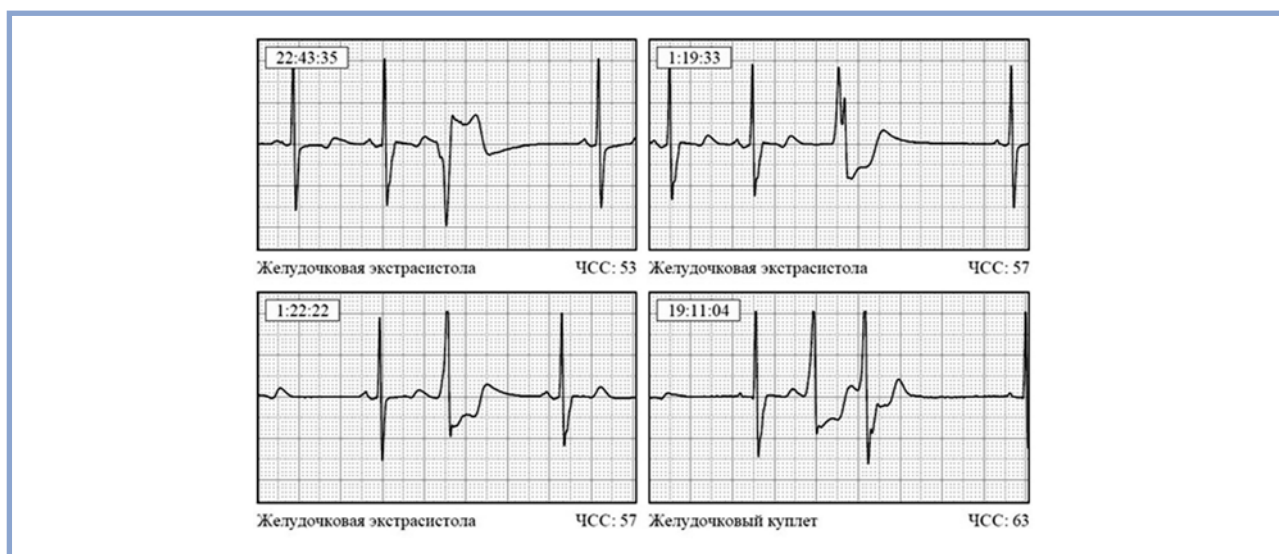


Рис. 3. Частая желудочковая экстрасистолия по данным телеметрического мониторинга ЭКГ у пациента К., 67 лет, после баллонной ангиопластики со стентированием ОА. Наблюдаемое отведение ЭКГ является аналогом V₅. ОА — огибающая артерия.

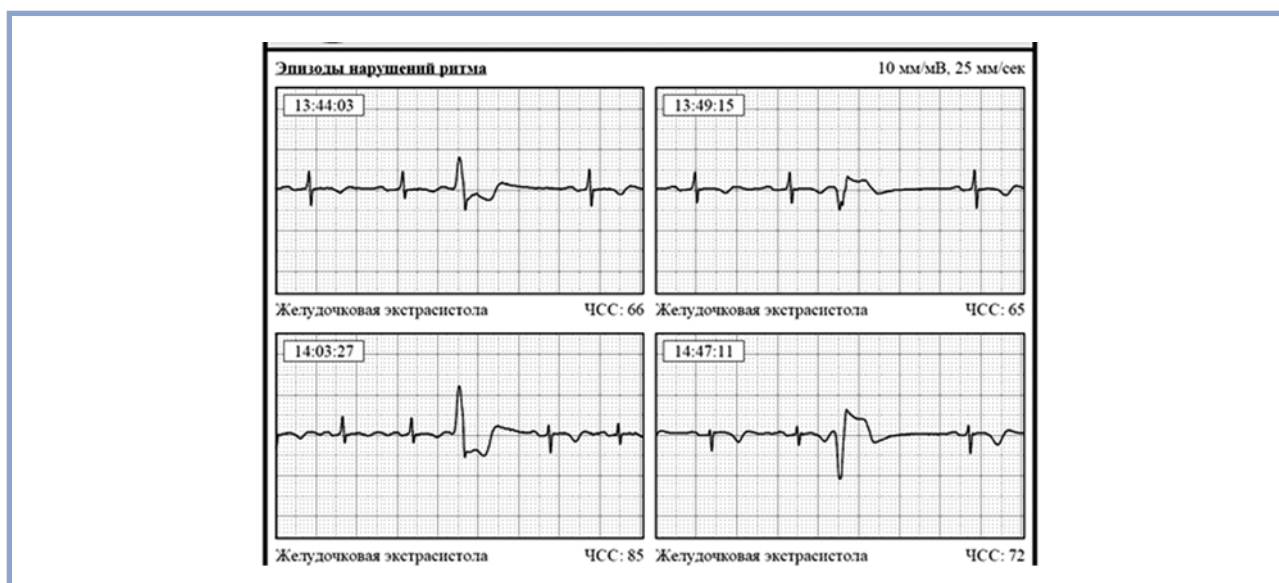


Рис. 4. Полиэпизодная желудочковая экстрасистолия по данным телеметрического мониторинга ЭКГ у пациента Ж., 59 лет, после баллонной ангиопластики со стентированием ПКА. Наблюдаемое отведение ЭКГ является аналогом III отведения. ПКА — правая коронарная артерия.

Таблица 3. Результаты исследования в группе телеметрического мониторинга ЭКГ (n=55)

Результат	Значение	
	абс.	%
Успех исследования	54	98,2
Хорошее качество записи	47	85,5
Удовлетворительное качество записи	7	12,7
Количество артефактов за время мониторинга, %	Менее 1	
Время работы без подзарядки смартфона, ч	5±0,5	

Результаты ХМ ЭКГ. Исследование проводилось у 308 (85%) больных, средняя продолжительность мониторинга составила 23±1,2 ч. Качество записи ЭКГ оценено как хорошее у 294 (95%) пациентов, как удовлетворительное у 12 (4%) и как плохое у 2 (1%): во время ношения прибора произошла частичное отклеивание электродов, что привело к большому количеству артефактов.

Средняя ЧСС в группе за время бодрствования составляла 63±7 уд/мин, ночной сон характеризовался снижением пульса на 25—45% (в среднем 44±3 уд/мин), однако следует отметить, что все пациенты, входящие в исследование, принимали β-блокаторы с достижением целевой ЧСС.

При оценке эктопической активности суправентрикулярная (СВ) экстрасистолия (ЭС) определялась у всех больных, в том числе с частотой 1—10 в час — в 84%, от 11 до 170 в час — в 16% случаев, парная — у 28%, групповая — у 15%, неустойчивая СВ тахикардия (от 4 до 13 комплексов QRS) выявлена в 2% случаев.

Одиночная желудочковая ЭС (ЖЭС) с частотой менее 30 в час диагностирована у 78% больных, более 30 в час — у 12%, парная (менее 1 в час) — у 8%, групповая (2—3 эпизода за время исследования) — у 2%, пробежек желудочковой тахикардии не выявлено (рис. 3). Полиморфная ЖЭС выявлена в 8% случаев. В целом прогностически неблагоприятная ЖЭС (3—4 градация по Лауну—Вольфу) выявлена лишь в 3% случаев (рис. 4), что, вероятно, связано с относительно строгими критериями отбора пациентов, которые находились на подобранной терапии. Эпизодов ишемического смещения сегмента ST на ЭКГ в исследуемые сроки не выявлено.

Телеметрическое мониторирование ЭКГ. Исследование проводилось у 55 больных (15% от общего числа включенных в исследование). Наблюдение проводилось по 1 отведению. Выбор отведения зависел от бассейна кровоснабжения целевой артерии.

Исследование было успешно завершено у 54 (98,2%) пациентов, у 1 (1,8%) телеметрическое наблюдение провести не удалось из-за разрядки батареи смартфона. Качество передачи и записи ЭКГ у 47 (85,5%) пациентов расценено как хорошее, у 7 (12,7%) — как удовлетворительное. За время наблюдения пациентом проводилась несколько раз подзарядка смартфона, его средняя продолжительность работы без подзарядки составила 5±0,5 ч (табл. 3).

При on-line-наблюдении угрожающих для жизни нарушений ритма и проводимости, а также ишемических изменений конечной части желудочкового комплекса не наблюдалось. При off-line-анализе результатов после снятия монитора средняя ЧСС в группе за время бодрствования составляла 65±8 уд/мин, ночной сон характеризовался снижением пульса на 25—45% (в среднем 45±3 уд/мин).

Однако следует отметить, что все пациенты, входящие в исследование, принимали β-блокаторы с достижением целевой ЧСС.

При оценке эктопической активности СВЭС определялась у всех больных, в том числе с частотой 1—10 в час у 82%, от 11 до 170 в час у 18%, парная у 29%, групповая у 16%, неустойчивая СВ тахикардия (от 4 до 13 комплексов QRS) в 2% случаев.

Одиночная ЖЭС с частотой менее 30 в час диагностирована у 81% больных, более 30 в час — у 11%, парная (менее 1 в час) — у 7%, групповая (2—3 эпизода за время исследования) — у 1%, пробежки желудочковой тахикардии отсутствовали. Полиморфная ЖЭС выявлена в 7% случаев. В целом прогностически неблагоприятная ЖЭС (3—4 градация по Лауну—Вольфу) выявлена в 3% случаев, вероятно, как и в группе ХМ ЭКГ, это связано с относительно строгими критериями отбора пациентов, которые находились на подобранной терапии. Эпизодов ишемического смещения сегмента ST на ЭКГ в исследуемые сроки не выявлено.

Обсуждение

В нашем исследовании показано, что проведение эндоваскулярного лечения коронарных артерий с госпитализацией на 1 день у больных с низким и средним риском является безопасным. Это подтверждено инструментально: при ХМ ЭКГ или телеметрическом мониторинге ЭКГ мы не наблюдали ни опасных для жизни нарушений ритма и проводимости сердца, ни ишемических изменений в 1-е сутки после выписки больного из стационара. При этом в исследовании были включены больные со средним риском, из них при КГ у 39% выявлено поражение 2 коронарных артерий, у 13% — 3, у 4% проводилась реканализация коронарных артерий при хронической окклюзии. Особо привлекательной для наблюдения за этими больными является, с нашей точки зрения, методика телеметрического мониторинга ЭКГ. Достоинство методики заключается в возможности контакта пациента не только с центром круглосуточного наблюдения, но и с лечащим врачом. При этом в нашем исследовании отмечалось хорошее качество передачи сигнала и записи ЭКГ в режиме on-line. При возникновении жалоб лечащий врач через любое мобильное устройство или компьютер может оценить изменения ЭКГ на портале круглосуточного наблюдения и сопоставить клиническую картину с ЭКГ. Недостатками нынешнего поколения систем для телеметрии является недостаточное количество отведений для наблюдения, а также маленький объем аккумулятора, что требует подзарядки через 5—6 ч. В системах последнего поколения для телеметрии зарубежных и отечественных систем, находящихся в фазе регистрации, эти недостатки устранены, а сами приборы компактны и удобны для ношения пациентом [13—14]. Таким образом, методика телеметрического наблюдения ЭКГ представляется перспективной при наблюдении за больными после эндоваскулярных вмешательств с краткосрочной госпитализацией.

Сам подход выполнения эндоваскулярных вмешательств в рамках краткосрочной госпитализации у больных из группы низкого и среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений широко внедрен в зарубежную клиническую практику и применяется на протяжении длительного времени. При этом зарубежные исследова-

ния показали, что сокращение продолжительности пребывания больного в стационаре безопасно и экономически выгодно. Так, G. Heyde и соавт. в своем исследовании (EPOS) [11], в которое были включены 800 больных, подходящих по клиническим критериям для выполнения вмешательства по программе «с ночевкой», сравнили 2 подхода к выполнению ангиопластики со стентированием: у 50% больных процедуру провели амбулаторно (были отпущены домой спустя 4 ч после вмешательства), остальные пациенты были госпитализированы в стационар до утра («с ночевкой»). Критерии, по которым принималось решение о необходимости более длительной госпитализации больных, в обеих группах были одинаковыми и включали окклюзию целевой артерии, окклюзию крупной боковой ветви, ангиографические признаки тромбоза, неоптимальный результат стентирования, диссекцию коронарной артерии, перфорацию коронарной артерии, сохраняющиеся ангинозные боли, ишемическую динамику на ЭКГ и осложненный гемостаз (следует отметить, что все вмешательства выполнялись феморальным доступом). Исследование показало, что выписка домой в день выполнения ангиопластики со стентированием безопасна у большинства больных, подходящих по клиническим критериям для выполнения вмешательства по программе «с ночевкой». При этом по результатам анкетирования пациентов в амбулаторной группе было больше больных, которые предпочли бы в следующий раз, при необходимости повторного вмешательства, выписаться в день исследования. Кроме того, общая стоимость лечения была ниже в амбулаторной группе. В то же время A. Porescu и соавт. [12] из госпиталя г. Ньюарк доложили, что в 2010 г. большинство плановых ангиопластик со стентированием выполнялось амбулаторно. При этом не наблюдалось ро-

ста числа осложнений, хотя амбулаторное вмешательство было на 2000 долларов США дешевле стационарного.

Несмотря на то что в России данная методика не получила в настоящее время должного развития, первые работы в этом направлении уже ведутся. Так, Ю.В. Данилушкин и соавт. [9] показали, что проведение эндоваскулярного вмешательства на коронарных артериях больным ИБС, проходящим стационарное лечение в кардиологических стационарах, в которых нет лаборатории ангиографии, с обратным переводом в направившее учреждение через несколько часов после процедуры является безопасным, сопровождается высоким успехом процедуры и низкой частотой развития осложнений. Этот подход одинаково безопасен как для больных, находящихся на лечении в направившем учреждении по поводу хронической ИБС, так и для пациентов с острым коронарным синдромом после предварительной медикаментозной стабилизации состояния.

Заключение

Проведение баллонной ангиопластики со стентированием с госпитализацией на 1 день по данным холтеровского и телеметрического мониторинга электрокардиограммы является безопасным. Применение новых современных систем дистанционного on-line-мониторинга электрокардиограммы может способствовать более активному внедрению в клиническую практику краткосрочных схем госпитализации больных для эндоваскулярного лечения, но требует дальнейших исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Данные Росстат, 2016 г.
2. Беленков Ю.Н., Савченко А.П., Данилов Н.М., Лякишев А.А., Матчин Ю.Г. Первый опыт применения сиролимус-покрытых стентов СУРНЕР в лечении ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2004;44(3):9. [Belenkov YuN, Savchenko AP, Danilov NM, Lyakishev AA, Matchin YuG. First Experience of the Use of Sirolimus Covered Stents Output in the Treatment of Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya*. 2004;44(3):9. (In Russ.)].
3. Матчин Ю.Г., Лякишев А.А., Миронова И.Ю., Савченко А.П., Беленков Ю.Н. Опыт применения стентов с лекарственным покрытием у больных с протяженным и диффузным поражениями коронарных артерий. *Кардиология*. 2007;47(9):41-46. [Matchin YuG, Lyakishev AA, Mironova IYu, Savchenko AP, Belenkov YuN. An Experience of the Use of Stents With Drug Coating in Patients With Long and Diffuse Coronary Artery Lesions. *Kardiologiya*. 2007;47(9):41-46. (In Russ.)].
4. Cook S, Togni M, Walpoth N, Maier W, Muehlberger V, Legrand V, Milić D, Zambartas C, Zelizko M, Madsen JK, van Buuren F, López-Palop R, Peeba M, Koskenkorva J, Vanhanen H, Lablanche JM, Lazaris I, Géza F, Eyyjólfsson K, Kearney P, Piscione F, Erglis A, Navickas R, Beiszel J, Channam R, Koch K, Deleanu D, Melberg T, Witkowski A, Pereira H, Reho I, Fridrich V, Zorman D, Nilsson T, Oezmen F, Ludman P, Meier B. Percutaneous coronary interventions in Europe. 1992—2003. *Eurointervention*. 2006;1:374-379.
5. Матчин Ю.Г., Басинкевич А.Б., Орлова Я.А., Кузьмина А.Е., Агеев Ф.Т. Безопасность и эффективность проведения диагностической коронарографии в амбулаторных условиях. *Кардиологический вестник*. 2008;III(1):35-39. [Matchin YuG, Basinkevich AB, Orlova YaA, Kuz'mina AE, Ageev FT. Bezopasnost' i effektivnost' provedeniya diagnosticheskoi koronarografii v ambulatornykh usloviyakh. *Kardologicheskii vestnik*. 2008;III(1):35-39. (In Russ.)].
6. Матчин Ю.Г., Привалова О.Б., Привалов Д.В., Затеишиков Д.А., Бойцов С.А. Новый подход к проведению диагностической коронарографии в учреждениях, не имеющих собственных ангиографических лабораторий. *Кардиоваскулярная терапия и практика*. 2008;7(8):51-57. [Matchin YuG, Privalova OB, Privalov DV, Zateyshchikov DA, Boytsov SA. New approach towards diagnostic coronary at hospitals without their own angiography laboratories. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i praktika*. 2008;7(8):51-57. (In Russ.)].
7. Ziakas AA, Klinkle BP, Mildenerberger CR, Fretz DE, Williams EMB, Kinkloch FRD, Hilton GJD. Safety of same-day-discharge radial percutaneous coronary intervention: a retrospective study. *Am Heart J*. 2003;146:699-704. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(03\)00258-8](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(03)00258-8)
8. Матчин Ю.Г., Данилушкин Ю.В. Разработка новых технологий диагностики ИБС амбулаторно. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2014;IV(4):26-31. [Matchin YuG, Danilushkin YuV. Development of new technologies in endovascular diagnostics of ischemic heart disease in outpatient settings. *Rossiiskii elektronnyi zhurnal luchevoi diagnostiki*. 2014;IV(4):26-31. (In Russ.)].
9. Данилушкин Ю.В., Матчин Ю.Г., Шамрина Н.С., Атанесян Р.В., Басинкевич А.Б., Бубнов Д.С., Агеев Ф.Т. Опыт амбулаторного проведения эндоваскулярного лечения больных ишемической болезнью сердца, переведенных из стационаров, не имеющих собственных ангиографических лабораторий. *Кардиологический вестник*. 2016;XI(3):50-59. [Danilushkin YuV, Matchin YuG, Shamrina NS, Atanesyan RV, Basinkevich AB, Bubnov DS, Ageev FT. The experience of outpatient coronary stenting in patients directed from hospitals without their own catheterization laboratories. *Kardologicheskii vestnik*. 2016;XI(3):50-59. (In Russ.)].
10. Rubimbura Mazimpaka V, Rostain L, Duval AM, Akapko S, Boukantar M, Boiron P, Dubois-Rande JL, Teiger E. Outcome and safety of same-day

- discharge after percutaneous coronary intervention: a 10 year single center experience. *European Heart Journal*. 2017;38(suppl):1. ehx493.5705. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx493.5705>
11. Heyde GS, Koch KT, de Winter RJ, Dijkgraaf MGW, Klees MI, Dijkman LM, Piek JJ, Tijssen JGP. 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;115:2299-2306. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.591495>
 12. Popescu AM, Weintraub WS. Outpatient Percutaneous Coronary Interventions Hospital and Health System Costs Saving While Maintaining Patient Safety JACC. *Cardiovascular Interventions*. 2010;3(10):1020-1021. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.09.001>
 13. Земцовский Э.В., Конобасов А.М., Трешкур Т.В., Суринова Е.А., Попов С.В. Новые возможности телеметрической ЭКГ-диагностики. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2010;5:30-35. [Zemtsovskii EV, Konobasov AM, Treshkur TV, Tsurinova EA, Popov SV. Noveye vozmozhnosti telemetricheskoi EKG-diagnostiki. *Byulleten' Federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova*. 2010;5:30-35. (In Russ.)].
 14. Jui-Chien Hsieh, Bo-Xuan Lin, Feng-Ren Wu, Pei-Chann Chang, Yi-Wei Tsuei, Chung-Chi Yang. Ambulance 12-lead electrocardiography transmission via cell phone technology to cardiologists. *Telemed J E Health*. 2010;16(8):910-915. <https://doi.org/10.1089/tmj.2010.0034>

Прогностическое значение оценки по шкале DAPT и уровня D-димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам

А.А. КОМАРОВ¹, Е.С. НОВИКОВА¹, А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ¹, Е.Б. ЯРОВАЯ^{1,2}, Е.В. ГУСЬКОВА¹, А.Н. САМКО¹, Е.П. ПАНЧЕНКО¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Цель исследования. Изучить взаимосвязь балльной оценки по шкале DAPT и коагулологического показателя — D-димера с развитием тромботических и геморрагических осложнений (ГО) на фоне двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) и после ее прекращения у больных, подвергнутых плановым процедурам чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). **Материал и методы.** В исследование (2012—2013 гг.) были включены 188 больных со стабильной формой ишемической болезни ИБС, подвергнутых плановым ЧКВ и получающих ДАТТ на протяжении 6—12 мес после вмешательства. Ретроспективно рассчитана балльная оценка по шкале DAPT. Определение D-димера в образцах венозной крови проводилось методом иммуноферментного анализа накануне ЧКВ. Медиана периода проспективного наблюдения составила 651 день, минимальный период — 23 дня, максимальный — 1476 дней. Регистрировались тромботические осложнения (ТО): сердечно-сосудистая смерть, острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоз периферических артерий, тромбоэмболия легочной артерии. ГО оценивали по классификации BARC (Bleeding Academic Research consortium, 2011). **Результаты.** За период наблюдения частота тромботических исходов и кровотечений (2—5-й тип по классификации BARC) составила 15,4 и 12,2% соответственно. Из всех больных, включенных в исследование, у 100 (53,2%) получена высокая оценка по шкале DAPT (≥ 2 баллов), у 88 (46,8%) — низкая (< 2 баллов). Высокая оценка по шкале DAPT (≥ 2 баллов) ассоциировалась с увеличением шанса развития ТО в 3,12 раза (95% доверительный интервал 1,1—8,3; $p=0,01$). Уровень D-димера имел экспоненциальную зависимость от возраста обследованных больных. Высокий уровень D-димера (≥ 292 нг/мл для лиц моложе 65 лет, ≥ 610 нг/мл для лиц старше 65 лет) был связан с развитием ТО, риск которого увеличивался в 2,6 раза (95% ДИ от 1,0 до 6,9; $p=0,04$) после прекращения ДАТТ. **Заключение.** Пациенты со стабильной ИБС, подвергаемые ЧКВ, характеризуются высокой частотой развития ТО (15,4% за 2 года наблюдения). Предикторами ТО, возникающих после прекращения ДАТТ, являются высокая оценка по шкале DAPT (≥ 2 баллов) и высокий уровень D-димера.

Ключевые слова: тромботические осложнения, кровотечения, шкала DAPT, D-димер, плановое ЧКВ.

Prognostic significance of DAPT scale and D-Dimer level in patients treated with elective PCI

A.L. KOMAROV¹, E.S. NOVIKOVA¹, A.B. DOBROVOLSKY¹, E.B. YAROVAYA^{1,2}, E.V. GUSKOVA¹, A.N. SAMKO¹, E.P. PANCHENKO¹

¹Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Healthcare, Moscow, Russian Federation; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Aim. To study the association between DAPT score, haemostatic factor — D-dimer and prognosis of thrombotic and bleeding events in patients with stable coronary artery disease (CAD), receiving dual antiplatelet therapy (DAPT) after elective percutaneous coronary intervention (PCI). **Material and methods.** The study (2012—2013 years) included 188 patients with stable CAD after elective PCI on DAPT for 6—12 months after the procedure. Individual DAPT score was calculated in patients retrospectively. D-dimer level was assessed by ELISA method the day before PCI. The median of follow-up period was 651 days (min — 23 days and max — 1476 days). Registered thrombotic events: cardiovascular death, acute coronary syndrome, stroke/transient ischemic attack, thrombosis of peripheral arteries, pulmonary embolism. Bleeding events had been characterized by BARC-defined bleeding classification (Bleeding Academic Research consortium, 2011). **Results.** During the follow-up period incidence rate of thrombotic and bleeding events (BARC 2—5 type) was 15.4% and 12.2%, respectively. Among all patients, 100 (53.2%) patients had a high (≥ 2) DAPT score, 88 (46.8%) had a low (< 2) DAPT score. High (≥ 2) DAPT score was associated with an increased risk of thrombotic events — OR 3.12 (95% CI 1.1—8.3, $p=0.01$). D-dimer level had exponential dependence on age among the studied patients. High D-dimer level (≥ 292 ng/ml for patients < 65 years, ≥ 610 ng/ml for patients ≥ 65 years) was associated with thrombotic events after DAPT discontinuation — OR 2.6 (95%CI 1.0—6.9, $p=0.04$).

Keywords: thrombotic and bleeding events, DAPT score, D-dimer, elective PCI.

Сведения об авторах:

Комаров Андрей Леонидович — д.м.н., вед.н.с. лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ; e-mail: andrkomarov@mail.ru; тел.: +7(495)414-7277

Добровольский А.Б. — д.б.н., проф., ведущий научный сотрудник лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ; e-mail: abdobrovolsky@inbox.ru; тел.: +7(495)414-6630

Яровая Елена Борисовна — д.физ.-математ. наук, проф., доцент кафедры теории вероятностей механико-математического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова; e-mail: yarovaya@mech.math.msu.su; тел.: +7(985)924-3911

Гуськова Екатерина Владимировна — к.м.н., врач-кардиолог ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ; e-mail: evguskova@gmail.com; тел.: +7(926)72-1005

Самко Анатолий Николаевич — д.м.н., проф., руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ; e-mail: samkoan@mail.ru

Панченко Елизавета Павловна — д.м.н., проф., руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ; e-mail: lizapanchenko@mail.ru; тел.: +7(495)414-6304

Ответственный за связь с редакцией:

Новикова Елена Степановна — аспирант лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ; 121522, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; e-mail: lenkinmos@bk.ru; тел.: +7(916)554-8452

Двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), включающая ацетилсалициловую кислоту (АСК) и клопидогрел, является неотъемлемой частью антитромботического сопровождения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у больных со стабильной (хронической) формой ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Показано, что такое лечение эффективно предотвращает тромботические осложнения (ТО). В первую очередь это относится к тромбозу стента и острому коронарному синдрому (ОКС), риск развития которых наиболее высок в первые месяцы после выполнения процедуры.

Продолжительность ДАТТ является предметом оживленных дискуссий на протяжении последнего десятилетия. Так, по мнению экспертов Американской коллегии кардиологов (ACC, 2011), минимальный период ДАТТ после ЧКВ с использованием покрытых стентов должен был составлять 12 мес [3]. Согласно действующим с 2013 г. европейским (Европейское общество кардиологов — ЕКО) и российским рекомендациям по лечению больных с хронической формой ИБС, необходимость добавления клопидогрела к АСК сохраняется на протяжении 1 мес после имплантации голометаллического стента и 6—12 мес после имплантации стента с лекарственным покрытием [4, 5]. Появление нового поколения стентов с лекарственным покрытием, характеризующихся низкой тромбогенностью и быстрой эндотелизацией травмированной в результате ЧКВ поверхности артерии, способствовало уменьшению «обязательного» периода ДАТТ до 6 мес, а у больных с высоким риском кровотечений — до 1—3 мес после плановых ЧКВ (рекомендации ЕКО по ДАТТ, 2017) [1].

Достигнутый прогресс в отношении технологии производства стентов и улучшение непосредственных результатов ЧКВ не позволили решить все проблемы эндоваскулярного лечения больных с хронической формой ИБС. Как известно, частота ТО (в том числе не связанных с «целевым» сосудом) неуклонно увеличивается с течением времени, что связано с системным характером атеротромботического процесса [6, 7]. В связи с этим перспективным могло бы оказаться продление ДАТТ более стандартного срока. К сожалению, в настоящее время ни одно исследование не смогло продемонстрировать существенную пользу от продленной ДАТТ, поскольку достигнутое снижение риска обострений атеротромбоза сопровождалось существенным увеличением частоты крупных кровотечений, негативно влияющих на прогноз. По мнению северо-

американских и европейских экспертов, одним из возможных путей решения данной проблемы могла бы стать адекватная стратификация риска с выделением подгрупп больных, у которых можно было бы ожидать наилучшего эффекта от длительной ДАТТ [1, 2]. Предлагается оценивать потенциальный риск развития ТО и кровотечений, однако в клинической практике у конкретного больного имеется сложное сочетание факторов, требующих продления и, наоборот, сокращения ДАТТ.

Упростить принятие решения о продолжительности ДАТТ призвана шкала DAPT (Dual Antiplatelet Therapy) [8, 9], разработанная на основании ретроспективного анализа одноименного испытания [10], в котором изучалась возможность дополнительного продления приема тииенопиридинов на срок от 12 до 30 мес у больных, подвергнутых ЧКВ, половина которых была плановой. Потенциальное достоинство шкалы заключается в возможности одновременного учета факторов риска развития тромбозов и кровотечений. К сожалению, данных об использовании шкалы в клинической практике пока немного, чем и определяется актуальность настоящей работы, целью которой было изучение взаимосвязи между балльной оценкой по шкале DAPT и развитием ТО и геморрагических осложнений (ГО) на фоне ДАТТ и после ее прекращения у больных, подвергнутых плановым процедурам ЧКВ.

В дополнение к шкале DAPT, созданной на основе клинических и ангиографических признаков, мы сочли целесообразным изучить прогностическую значимость лабораторного показателя — D-димера. Повышенный уровень D-димера, свидетельствующий об активации каскада свертывания крови и отложении фибрина, рассматривается многими исследователями в качестве коагуляционного предиктора обострений атеротромбоза у различных категорий больных, в первую очередь с вовлечением периферического или нескольких сосудистых бассейнов [11—14]. Потенциальный интерес может представлять определение данного показателя применительно к выполнению плановых процедур ЧКВ, что и было предпринято в настоящей работе.

Материал и методы

Проспективное когортное исследование, включавшее больных, которые подверглись плановым ЧКВ, выполнено на базе НИИ кардиологии Национального меди-

цинского исследовательского центра кардиологии Минздрава Российской Федерации. Включение больных в исследование осуществлялось в период с 2012 по 2013 г. Правила отбора и клинические характеристики включенных больных подробно изложены нами в предыдущих публикациях [15, 16]. Напомним, что критерием включения было выполнение успешной процедуры ЧКВ с последующим применением ДАТТ. В исследование не включали лиц с недавними ТО в артериальном или венозном бассейнах, потребностью в приеме антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, недостаточностью кровообращения IV класса по NYHA, тяжелой сопутствующей патологией, способной оказать самостоятельное влияние на прогноз.

В исследование были включены 188 больных в возрасте от 34 до 85 лет — 76,1% мужчины. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1. Согласно приведенным данным артериальная гипертония диагностирована у 91,4% пациентов, страдали ожирением 42,6% больных. Сахарный диабет выявлен у 21,3% больных, курили на момент включения в исследо-

вание 23,4% пациентов. Для 88,9% пациентов показаниями к ЧКВ служили стабильная стенокардия напряжения II—III функционального класса; 61,7% больных перенесли в прошлом инфаркт миокарда (ИМ), у 18,1% было ≥ 2 эпизодов ОКС в анамнезе. Хроническая сердечная недостаточность (III класс по NYHA) отмечена у 5,3% больных.

Ангиографические характеристики пациентов и особенности ЧКВ. По данным коронарографии частота выявления одно-, двух- или многососудистого поражения коронарного русла была примерно одинаковой и составила соответственно 30,3, 35,1 и 34,6%. В 52,4% случаев выполнено ЧКВ со стентированием ствола левой коронарной или одного из сегментов передней нисходящей артерии. Имплантация двух стентов и более выполнена у 41,5% больных (в среднем $1,6 \pm 0,9$ стента на одного больного). В большинстве случаев использовались стенты с лекарственным покрытием второго поколения — эверолимусом и зотаролимусом в 57,5 и 40,2% случаев соответственно. Стенты диаметром менее 3 мм имплантированы 109 больным.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

Характеристика	Значение
Всего, абс. число (%)	188 (100)
Возраст, годы ($M \pm SD$)	$61,4 \pm 10,7$
≥ 75 лет, абс. число (%)	22 (11,7)
65—75 лет, абс. число (%)	48 (25,5)
< 65 лет, абс. число (%)	118 (62,8)
Мужчины/женщины, абс. число	143/45
«Классические» факторы риска развития сосудистых заболеваний, абс. число (%):	
артериальная гипертония	172 (91,4)
сахарный диабет	40 (21,3)
курение:	
в анамнезе	61 (32,4)
в настоящее время	44 (23,4)
общее число	105 (55,8)
гиперхолестеринемия	170 (90,4)
ожирение	80 (42,6)
хроническая болезнь почек (КлКр < 60 мл/мин)	20 (10,6)
ИБС	
стабильная стенокардия II—III ФК, абс. число (%)	167 (88,9)
безболевая ишемия миокарда, абс. число (%)	21 (11,2)
ИМ в анамнезе, абс. число (%)	116 (61,7)
повторные ОКС в анамнезе, абс. число (%)	34 (18,1)
фракция выброса левого желудочка, % ($M \pm SD$)	$57,3 \pm 7,1$
коронарное шунтирование в анамнезе, абс. число (%)	21 (11,2)
ЧКВ в анамнезе, абс. число (%)	46 (24,5)
атеросклеротическое поражение аортального клапана, абс. число (%)	12 (6,4)
аневризма грудного/брюшного отдела аорты, абс. число (%)	7 (3,7)
хроническая сердечная недостаточность (III класс по NYHA), абс. число (%)	10 (5,3)
блокада левой ножки пучка Гиса, абс. число (%)	6 (3,2)
Ишемическая болезнь мозга, абс. число (%)	
ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе более 1 мес назад	13 (6,9)
хирургическое вмешательство на сонных артериях в анамнезе	5 (2,7)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, абс. число (%)	
перемежающаяся хромота	18 (9,5)
хирургическое вмешательство на артериях нижних конечностей в анамнезе	4 (2,2)

Примечание. КлКр — клиренс креатинина; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс; ИМ — инфаркт миокарда; ОКС — острый коронарный синдром; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Антитромбоцитарная терапия. Все пациенты получали ДАТТ, включавшую АСК 75–100 мг/сут и клопидогрел 75 мг/сут, продолжительность которой соответствовала действовавшим европейским и российским рекомендациями по лечению больных с хронической формой ИБС от 2013 г. С целью упрощения анализа исходов всем больным была запланирована ДАТТ в течение 12 мес, однако по усмотрению лечащего врача допускалась более ранняя отмена клопидогрела — в период от 6 до 12 мес после ЧКВ.

Шкала DAPT. Исходя из клинических и ангиографических характеристик, определенных на этапе включения в исследование, была ретроспективно рассчитана балльная оценка по шкале DAPT (www.daptstudy.org/for-clinicians/calchome.htm), после чего была проанализирована взаимосвязь данного показателя с исходами в период наблюдения за больными.

Для оценки риска по шкале DAPT начисляли по 1 баллу за наличие сахарного диабета, анамнез ИМ или ЧКВ, диаметр стента <3 мм, текущее курение; по 2 балла — за наличие хронической сердечной недостаточности (мы учитывали лишь высокий III ФК по NYHA) и ЧКВ венозного шунта; 1 или 2 балла вычитали при возрасте пациента соответственно от 65 до <75 лет и ≥75 лет. Оригинальная шкала DAPT предусматривала также начисление баллов за выполнение неотложных ЧКВ и имплантацию стентов, покрытых паклитакселом, однако таких больных в нашем регистре не было.

D-димер. Чтобы исключить неспецифическое повышение уровня D-димера под влиянием факторов, связанных с артериальным доступом для ЧКВ (гематома, компрессия мягких тканей давящей повязкой и т.п.), определение данного показателя было выполнено в образцах венозной крови, взятых накануне вмешательства. Уровень D-димера определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора AsserachromD-Di («Diagnostica Stago S.A.S.», Франция).

Проспективное наблюдение. Запланированный период наблюдения должен был составлять не менее 24 мес после ЧКВ. В первые 12 мес телефонное анкетирование проводилось 1 раз в 3–4 мес. Плановые визиты в клинику осуществлялись через 6 и 12 мес после выполнения ЧКВ или ранее указанных сроков при прогрессировании клинической картины ИБС или появления признаков кровотечения. По прошествии года от момента ЧКВ телефонные контакты проводилось через 6 мес, а плановые визиты в клинику — через 12 мес.

Оцениваемыми исходами («конечными точками») считали ТО и ГО. ТО оценивали как сумму осложнений, включавших сердечно-сосудистую смерть, ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, ишемический инсульт (ИИ), транзиторную ишемическую атаку, тромбоз периферических артерий, тромбоэмболию легочной артерии. ГО оценивали по классификации BARC (Bleeding Academic Research consortium) [17], одобренной рабочей группой по тромбозам ЕКО (2011 г.). Учитывали клинически значимые и большие кровотечения (соответственно 2-й и 3–5-й типы).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета программы Statistica 10.0, GraphPadPrism 6.0. Для количественных признаков, распределение которых отклонялось от нормального, приведены медиана, интерквартильный размах, максимальное и минимальное значения. Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Ка-

плана—Майера и их сравнение проведено с использованием логарифмического рангового критерия. Для выявления признаков, определяющих оцениваемые исходы («конечные точки»), применяли модели бинарной логистической регрессии и для одно- и многофакторных регрессий приводили отношение шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Для каждой из проверяемых гипотез статистически значимыми различия признавали при $p < 0,05$.

Результаты

Медиана периода проспективного наблюдения составила 651 день, минимальный период — 23 дня (наблюдение закончено в связи с развитием оцениваемого исхода), максимальный — 1476 дней. Медиана применения ДАТТ составила 10 мес после ЧКВ (минимум 7 мес, максимум 13 мес).

Тромботические осложнения. За время наблюдения у 29 больных (15,4% или 4,8/100 человек-лет) были зарегистрированы ТО в различных сосудистых бассейнах. Наиболее частыми были случаи ОКС без подъема сегмента ST ($n=13$) и ОКС с подъемом сегмента ST ($n=7$, из них 2 случая летальных). За время наблюдения 3 больных перенесли нефатальный ИИ, и еще 3 — ТИА. У 2 больных произошла тромбоэмболия легочной артерии, одна из них с летальным исходом. У одного больного с сопутствующим атеросклеротическим поражением периферических артерий развилась острая ишемия нижней конечности, потребовавшая экстренной реваскуляризации в бассейне левой общей бедренной артерии.

Геморрагические осложнения. Большие кровотечения (BARC 3–5) возникли у 6 (3,2%) больных. Среди этих кровотечений были 2 желудочно-кишечных, при которых потребовались экстренная госпитализация и эндоскопическое лечение; одна пульсирующая гематома со снижением уровня гемоглобина в крови на 3 г/дл; одно носовое кровотечение, обусловившее необходимость госпитализации с проведением задней тампонады носа; одно внутримозговое кровоизлияние в кавернозную гемангиому продолговатого мозга, один геморрагический инсульт.

Клинически значимые кровотечения (BARC 2), при которых потребовалось обращение за медицинской помощью, развились у 17 (9%) больных. Среди этих кровотечений 2 кровоизлияния в склеру глаза, 3 спонтанных кровотечений из ушной раковины в сочетании с кровоизлиянием в склеру глаза, 3 геморроидальных кровотечения, 2 случая кровянистых выделений из уретры, 2 метроррагии, 2 эпизода обильных носовых кровотечений, потребовавшие в одном случае коагуляции слизистой оболочки носа, одно появление спонтанных и индуцированных гематом размером более 15 см, 2 случая микрогематурии.

Прогностическая ценность оценок по шкале DAPT. Распределение пациентов в соответствии с балльной оценкой по шкале DAPT представлено на рис. 1. Как видно, минимальная оценка по шкале DAPT составила 1 балл, максимальная — 5 баллов. Медиана оценки по шкале DAPT соответствовала 2 баллам, что совпало с отрезной границей оценок по данной шкале, определенной на основании исследований DAPT, PRODIGY и PROTECT [8, 9, 18]. Из всех 188 больных, включенных в исследование, 100 (53,2%) имели высокую оценку по шкале DAPT (≥2 баллов), 88 (46,8%) — низкую (<2 баллов).

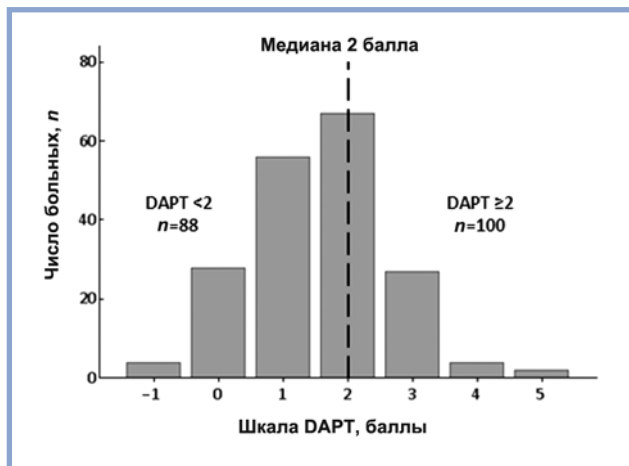


Рис. 1. Распределение пациентов в соответствии с балльной оценкой по шкале DAPT.

Сравнение кривых выживаемости без ТО для групп больных, сформированных в зависимости от оценки по шкале DAPT (отрезная граница ≥ 2 баллов), было выполнено с помощью критерия Log-Rank. Как видно на рис. 2, расхождение кривых выживаемости началось по прошествии 7–9 мес, что в целом соответствовало срокам отмены ДАТТ. К концу периода наблюдения ожидаемая доля больных без ТО составила 0,87 против 0,73 в группах с низкой и высокой оценками по шкале DAPT соответственно ($p=0,01$). Прогностическая значимость оценок по шкале DAPT подтверждена с помощью логистического регрессионного анализа. Оказалось, что высокая оценка по шкале DAPT (≥ 2 баллов) ассоциировалась с увеличением шанса развития ТО в 3,12 раза (95% ДИ 1,1–8,3; $p=0,01$).

Прогностическая ценность оценок по шкале DAPT в отношении больших и клинически значимых кровотечений (BARC 2–5) была несколько ниже, чем в отношении ТО. Как показано на рис. 3, ожидаемая доля больных без кровотечений составила 0,92 против 0,87 в группах с высокой и низкой оценкой по шкале DAPT соответственно ($p=0,49$). Следует при этом отметить, что большинство кровотечений регистрировалось в течение первых 12–13 мес, что соответствовало максимальной продолжительности ДАТТ в нашем исследовании. После отмены ДАТТ новых кровотечений практически не возникало.

Таким образом, анализ результатов двухлетнего проспективного наблюдения за когортой больных, получавших «стандартную» антитромбоцитарную терапию после плановых ЧКВ, позволяет рассматривать балльную оценку по шкале DAPT в качестве возможного предиктора неблагоприятных исходов (в первую очередь ТО, возникающих после отмены ДАТТ).

Однако было бы не вполне корректным ориентироваться на относительно узкий круг клинико-инструментальных показателей, включаемых в данную шкалу. Есть основания полагать, что традиционные шкалы риска могут быть усовершенствованы путем дополнительного учета лабораторных маркеров (как это предлагается, например, для высокочувствительного тропонина и мозгового натрийуретического пептида у больных с фибрилляцией предсердий). Для обсуждаемой в нашей работе категории больных перспективным маркером мог оказаться D-ди-

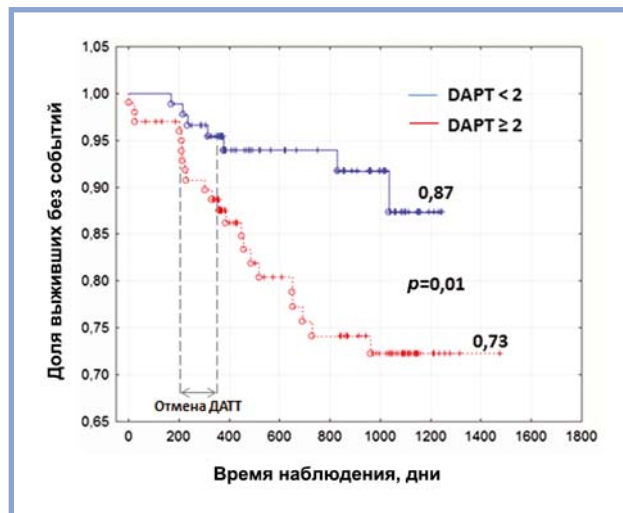


Рис. 2. Кривые дожития без развития ТО в группах больных, сформированных в зависимости от оценки по шкале DAPT (отрезная граница ≥ 2 баллов).

ТО — тромботические осложнения.

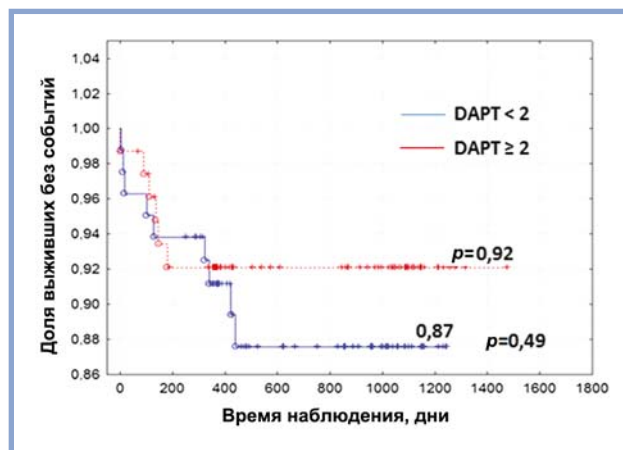


Рис. 3. Кривые дожития без развития кровотечений (BARC 2–5) в группах больных, сформированных в зависимости от оценки по шкале DAPT (отрезная граница ≥ 2 баллов).

мер, связь которого с обострениями атеротромбоза ранее продемонстрирована во многих проспективных исследованиях и регистрах [11–14].

D-димер. Уровень D-димера исходно определен у 177 больных. Распределение уровней D-димера было неправильным (резко скошенным влево). Медиана уровня D-димера составила 412,1 нг/мл, минимум — 102,1 нг/мл, максимум — 3880,3 нг/мл. Частота развития ТО в I, II, III и IV квинтилях распределения уровней D-димера составила соответственно 20, 11,5, 5,7, 11,1 и 18,9%. Как видно, квинтильный анализ не позволил продемонстрировать связь D-димера с развитием ТО. Более того, отмечена парадоксальная на первый взгляд тенденция к увеличению частоты развития ТО у больных с низким уровнем D-димера, относившемуся к I квинтилю распределения. Заметим, однако, что выполненный анализ не мог учитывать влияние многочисленных факторов, так или иначе связанных с D-димером. Как известно, одним из таких

факторов является возраст [19]. Логично предположить, что и отрезные границы для уровня D-димера, определяющие высокий риск развития ТО, могут оказаться неодинаковыми у лиц разного возраста.

Мы, как и другие исследователи, показали наличие зависимости уровня D-димера от возраста обследованных больных (коэффициент корреляции 0,4; **рис. 4**). При этом уровень D-димера у больных в старшей группе, составившей III терциль возрастного распределения (≥ 65 лет), был почти в 2 раза выше, чем в двух нижних терцилях. Медианы уровня D-димера составили соответственно 292 и 610 нг/мл.

Мы предположили, что и отрезные границы для уровня D-димера, определяющие высокий риск развития ТО, могут оказаться неодинаковыми в группах больных моложе и старше 65 лет. По данным однофакторного логистического регрессионного анализа, отношение шансов развития ТО при превышении уровня D-димера медианы в соответствующей возрастной группе составило 2,2 (95% ДИ 0,9—5,6; $p=0,07$).

Как показано на **рис. 5**, кривые дожития без ТО у больных с высоким и низким уровнем D-димера расходились одновременно с отменой ДАТТ. Исключение из анализа событий, происходивших в первые 7 мес (т.е. когда

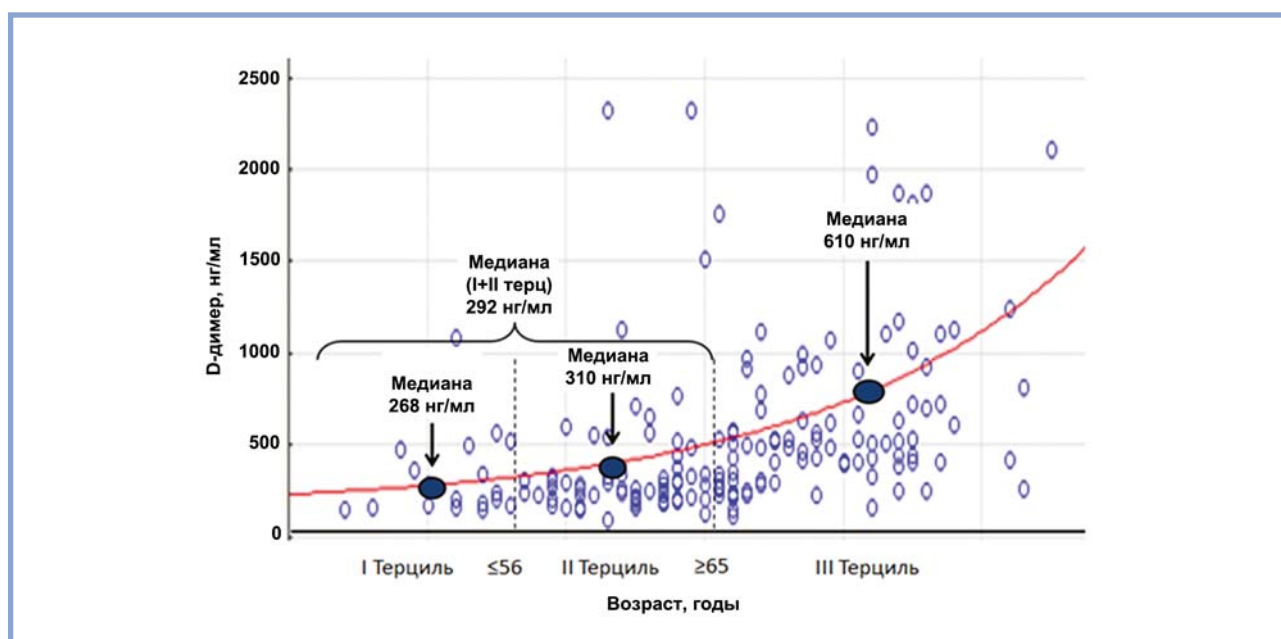


Рис. 4. Связь уровня D-димера с возрастом обследованных больных ($n=177$).

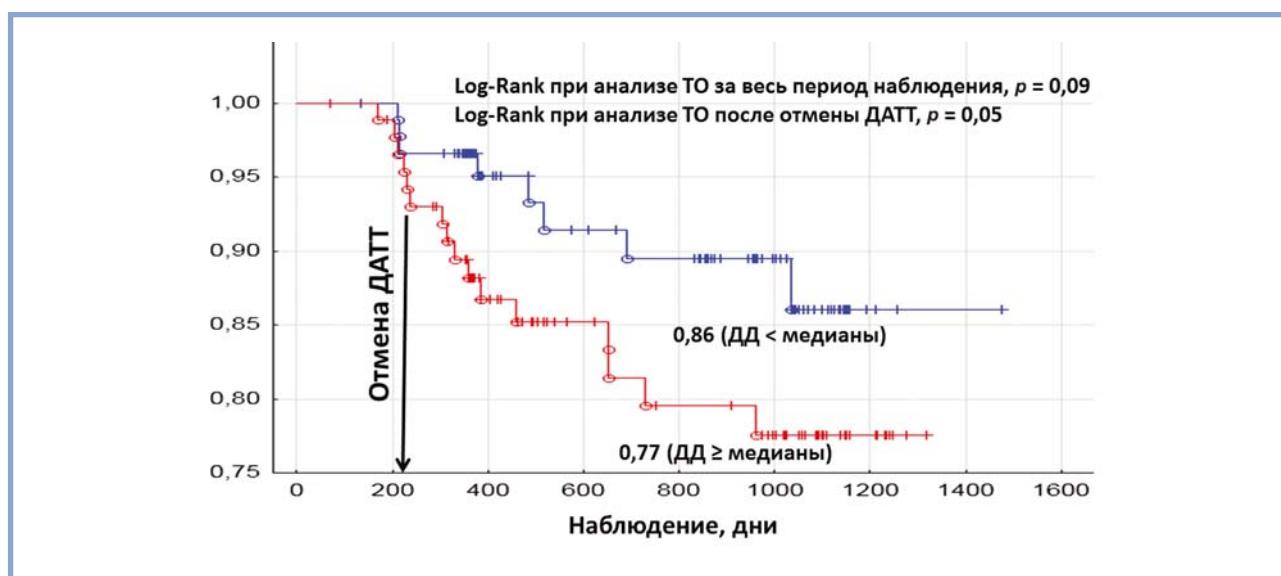


Рис. 5. Кривые дожития без развития ТО в группах больных, сформированных в зависимости от уровня D-димера (отрезная граница ≥ 292 нг/мл для больных моложе 65 лет и ≥ 610 нг/мл для больных, достигших возраста 65 лет).

ТО — тромботические осложнения; ДД — D-димер; ДАТТ — двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия.

Таблица 2. ОШ, 95% ДИ и значения p статистики В Вальда для бинарных показателей, включенных в модель многофакторный логистический регрессии с поправкой на возраст, у больных ($n=177^*$), подвергнутых плановым ЧКВ

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Недостаточность кровообращения III ФК по NYHA (0 — нет, 1 — есть)	5,41	1,17—24,93	0,029
Высокий уровень D-димера (≥ 292 нг/мл для лиц моложе 65 лет, ≥ 610 нг/мл для лиц, достигших 65 лет) (0 — нет, 1 — есть)	2,65	1,01—6,96	0,047
ИМ в анамнезе (0 — нет, 1 — есть)	2,22	0,75—6,61	0,148
ЧКВ в анамнезе (0 — нет, 1 — есть)	1,45	0,52—4,04	0,477
Сахарный диабет (0 — нет, 1 — есть)	0,66	0,20—2,18	0,490

Примечание. * — в анализ включены только больные с известным уровнем D-димера. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ФК — функциональный класс; ИМ — инфаркт миокарда.

все больные заведомо получали два антитромбоцитарных препарата) позволило увеличить прогностическую ценность уровня D-димера (критерий Log-Rank, $p=0,05$).

Как известно, связь уровня D-димера с неблагоприятным прогнозом во многом определяется наличием клинических показателей, отражающих «бремя» атеротромбоза. Поэтому мы изучили прогностическую значимость уровня D-димера в сочетании с оценкой по шкале DAPT, влияние которой на исходы было показано в настоящей работе. Реализована процедура многомерной логистической регрессии, в которую одновременно с уровнем D-димера были включены все клинико-ангиографические факторы, составляющие шкалу DAPT, с выполнением дополнительной стандартизации, учитывавшей возраст как непрерывный показатель. Прогностическая ценность разработанной нами регрессионной модели в целом была достаточно высокой: $\chi^2=13,7$; $p=0,03$. Установлено три признака, связанных с развитием ТО (табл. 2), — сердечная недостаточность, перенесенный ранее ИМ и высокий уровень D-димера.

Обсуждение

Прогноз после плановых ЧКВ принято считать относительно благоприятным, о чем свидетельствуют результаты многочисленных хорошо организованных клинических испытаний, выполненных, в том числе со стентами последнего поколения [20, 21]. Данные клинической практики, основанные на различных клинических регистрах, не имеющих строгих критериев отбора больных (all-comers population), зачастую свидетельствуют о высокой частоте развития ТО, иногда достигающей 6—8% в течение 12 мес после вмешательства [22]. К сожалению, проблема ТО не ограничивается ближайшим годом после ЧКВ. Их количество неуклонно увеличивается с течением времени [6]. Это и было продемонстрировано в нашем относительно небольшом когортном исследовании, включившем 188 больных, у которых частота развития ТО достигла 15,4% за 2 года наблюдения.

Крайне важной является адекватная стратификация риска после ЧКВ с выделением подгрупп больных, возможно, нуждающихся в более агрессивном или длительном антитромботическом лечении. Одна из попыток стратификации риска связана со шкалой DAPT, включающей ряд клинических и ангиографических показателей. В настоящее время североамериканские [2] и европейские [1] эксперты с известной осторожностью (класс рекомендаций IIb) говорят о том, что высокая оценка по шкале DAPT может ассоциироваться с риском развития тромбо-

зов, а низкий — с риском кровотечений. Сразу заметим, что шкала разработана на основе данных исследований DAPT, PROTECT и PRODIGY [8, 9, 18], сравнивавших эффективность и безопасность различных по своей продолжительности периодов ДАТТ. Было показано, что у больных с высокой оценкой по шкале DAPT продление терапии клопидогрелом снижало риск развития ТО, не увеличивая при этом частоту клинически значимых кровотечений. Напротив, у больных с низкой оценкой по шкале DAPT подобная тактика лечения ассоциировалась с худшим соотношением эффективности и безопасности.

Данные об использовании шкалы DAPT в клинической практике противоречивы и немногочисленны [23—25]. Наблюдательный характер обсуждаемого когортного исследования, отсутствие рандомизации, продолжительность ДАТТ, лимитированная действовавшими рекомендациями, и, наконец, ретроспективный расчет балльных оценок по шкале DAPT не позволили нам применить данную шкалу в качестве критерия для выбора оптимального периода лечения клопидогрелом после ЧКВ. Еще одним важным отличием от исследований DAPT и PRODIGY были отсутствие больных с ОКС, а также существенно более высокая частота имплантации стентов последнего поколения (покрытые паклитаксолом стенты не использовались). Наконец, план исследования DAPT предполагал включение больных, переживших без осложнений стандартный 12-месячный период ДАТТ, в то время как мы оценивали исходы, непосредственно с момента ЧКВ.

Принимая во внимание указанные особенности нашей работы, следует отметить, что распределение больных в соответствии с оценкой по шкале DAPT оказалось практически таким же, как в упомянутых крупных исследованиях. Мы можем констатировать, что высокая оценка по шкале DAPT является фактором риска развития ТО после плановых ЧКВ (ОШ 3,12; 95% ДИ 1,1—8,3; $p=0,01$). Позднее расхождение кривых дожития, учитывавших ТО (см. рис. 2), позволяет предполагать, что их возникновение у больных из группы высокого риска связано именно с отменой ДАТТ (определенно утверждать это при всех имеющихся ограничениях невозможно). В отличие от кривых ТО расхождение кривых, учитывавших клинически значимые и большие кровотечения, происходило лишь в период ДАТТ, что еще раз подтверждает перспективность использования шкалы для выбора оптимальной тактики лечения антиагрегантами.

По нашим данным, возможности шкалы DAPT в отношении стратификации риска развития ТО оказались выше, чем в отношении крупных и клинически значимых ГО. Одна из причин — относительно небольшая (по срав-

нению с исследованиями DAPT и PRODIGY) продолжительность «уязвимого» для кровотечений периода приема двух антитромбоцитарных препаратов. Можно также полагать, что у большинства больных ожидаемая вероятность ТО существенно превосходит вероятность кровотечений. В пользу данного предположения свидетельствуют анализ популяций PROTECT и PROTECT US, объединивший 9727 больных, которые подвергались ЧКВ и наблюдались на протяжении 4 лет [26]. Определенные на основании многофакторного анализа предикторы ТО и ГО оказались тесно связаны между собой. Тем не менее для 97% больных, включенных в анализ, расчетный риск развития тромбозов достоверно превышал риск кровотечений.

В настоящее время предпринимаются попытки усовершенствовать клинико-инструментальные шкалы риска путем дополнительного учета тех или иных лабораторных показателей. Одним из перспективных маркеров внутрисосудистого тромбообразования может являться D-димер, высокий уровень которого традиционно рассматривается в качестве возможного предиктора ТО. Связь уровня D-димера с неблагоприятными исходами продемонстрирована как в популяционных исследованиях, например ARIC [12], так и в исследованиях, включавших больных с различными проявлениями атеротромбоза (ИБС [13], атеросклероз периферических артерий [14] и т.д.). Заметим, однако, что во многих работах прогностическая значимость уровня D-димера нивелировалась в моделях многофакторного риска, включавших клинические показатели, традиционно характеризующие тяжесть заболевания [12, 27, 28].

В нашем исследовании, напротив, влияние уровня D-димера на прогноз ТО сохранило достоверность даже в многофакторной логистической регрессионной модели, дополнительно учитывавшей клинико-ангиографические компоненты шкалы DAPT (ОШ 2,6; 95% ДИ 1,0–6,9; $p=0,04$). С практической точки зрения важно, что расхождение кривых дожития без ТО для лиц с высоким и низким уровнем D-димера хронологически совпало с отменной ДАТТ. Как отмечено ранее, аналогичные данные получены для высокой и низкой балльной оценки по шкале DAPT. Можно, таким образом, полагать, что уровень D-димера, хорошо отражающий «бремя»/тяжесть атеротромбоза, является дополнительным критерием для решения вопроса о продлении ДАТТ.

Неясно, какой уровень D-димера является прогностически неблагоприятным. Принято считать, что в «нор-

ме» содержание D-димера не должно превышать 500 нг/мл. Вместе с тем во многих исследованиях отрезные значения данного показателя, характеризующие высокий риск развития ТО, отличались от этого значения как в большую, так и в меньшую сторону. Одна из причин — зависимость уровня D-димера от возраста и значительного числа клинических факторов, характеризующих в том числе тяжесть заболевания. Так, средний уровень D-димера (соответственно его отрезные значения для риска развития ТО) были самыми низкими в популяционных исследованиях [12], включавших относительно здоровых лиц, и высокими у больных с распространенным атеросклеротическим поражением [14].

В нашей работе было еще раз подтверждено повышение уровня D-димера по мере увеличения возраста больных (рис. 4). В связи с этим мы сочли необходимым выбрать разные отрезные значения данного показателя, превышавшие медиану в подгруппах моложе и старше 65 лет (соответственно 292 и 610 нг/мл). Введение такой «поправки» позволило обнаружить достоверную связь уровня D-димера с ТО. Напомним, что при обычном квинтильном анализе, выполненном без учета влияния возраста, влияние D-димера на прогноз не выявлено. По всей видимости, подобная поправка на возраст может оказаться полезной не только в научных исследованиях, но и в повседневной практике. В настоящее время коррекция диагностических значений D-димера в связи с возрастом однозначно рекомендуется для больных с подозрением на венозные ТО [29]. Будет ли это применимо к оценке риска развития артериальных ТО, пока неясно.

Выводы

1. Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца, подвергаемые чрескожному коронарному вмешательству, характеризуются высокой частотой развития тромботических осложнений (15,4% за 2 года наблюдения).
2. Предикторами тромботических осложнений, возникающих после прекращения двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии, являются высокая оценка по шкале DAPT (≥ 2 баллов; отношение шансов 3,12; 95% доверительный интервал 1,1–8,3; $p=0,01$) и высокий уровень D-димера (отношение шансов 2,6; 95% доверительный интервал 1,0–6,9; $p=0,04$).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2017;0:1–48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
2. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(10):1082–1115. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.512>
3. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(24):44–122.
4. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2013;34:2949–3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>
5. Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Езов М.В., Ширяев А.А., Самко А.Н., Соболева Г.Н., Сорокин Е.В. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Клинические рекомендации* [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12037/> [Kukharchuk VV, Lyakishev AA, Lupanov VP, Panchenko EP, Komarov AL, Ezhov MV, Shiryayev AA, Samko AN, Soboleva GN, Sorokin EV. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Clinical recommendations* [Electronic resource]. Access mode: <https://medi.ru/info/12037/> (In Russ.)].
6. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Kostuk W, Chaitman BR, Berman D, Lorin JD, Dada M, Weintraub WS, Boden WE. COURAGE. Trial Investigators. Effect of PCI on long-term

- survival in patients with stable ischemic heart disease. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373:1937-1946.
7. Комаров А.Л., Илющенко Т.А., Шахматова О.О., Деев А.Д., Самко А.Н., Панченко Е.П. Сравнительная эффективность консервативного и инвазивного лечения больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). *Кардиология*. 2012;52(8):4-14. [Komarov AL, Ilyushchenko TA, Shakhmatova OO, Deev AD, Samko AN, Panchenko EP. Comparative efficacy of conservative and invasive treatment of patients with stable form of ischemic heart disease (according to results of five year prospective study). *Kardiologiya*. 2012;52(8):4-14. (In Russ.)].
 8. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ. DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315:1735-1749. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3775>
 9. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Cutlip DE, Steg PG, Wiviott SD, Mauri L. DAPT Study Investigators. DAPT score utility for risk prediction in patients with or without previous myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67:2492-2502. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.485>
 10. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Gabriel Steg P, Normand S-LT, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, et al. For the DAPT Study Investigators. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371:2155-2166.
 11. Woodward M, Rumley A, Welsh P, MacMahon S, Lowe G. A comparison of the associations between seven hemostatic or inflammatory variables and coronary heart disease. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1795-1800.
 12. Folsom AR, Gottesman RF, Appiah D, Shahar E, Mosley TH. Plasma d-Dimer and Incident Ischemic Stroke and Coronary Heart Disease The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2016;47:18-23. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.011035>
 13. Morange PE, Bickel C, Nicaud V, Schnabel R, Rupprecht HJ, Peetz D, Lackner KJ, Cambien F, Blankenberg S, Tiret L, for the AtheroGene Investigators. Haemostatic Factors and the Risk of Cardiovascular Death in Patients With Coronary Artery Disease. The AtheroGene Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006;26:2793-2799.
 14. Komarov A, Panchenko E, Dobrovolsky A, Karpov Y, Deev A, Titaeva E, Davletov K, Eshkeeva A, Markova L. D-dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. *European Heart Journal*. 2002;23(16):1309-1316.
 15. Гуськова Е.В., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Самко А.Н. Остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ и риск кровотечений у больных стабильной ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию в связи с плановым чрескожным коронарным вмешательством. *Российский кардиологический журнал*. 2015;119:35-42. [Guskova EV, Panchenko EP, Komarov AA, et al. Residual platelet reactivity to ADP and the bleeding risk in stable CHD patients receiving double antiplatelet therapy for elective percutaneous coronary intervention. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2015;119:35-42. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-35-42>
 16. Новикова Е.С., Комаров А.Л., Гуськова Е.В., Шахматова О.О., Деев А.Д., Добровольский А.Б., Самко А.Н., Панченко Е.П. Достаточно ли шкалы Syntax для оценки рискабольных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам? *Атеротромбоз*. 2017;(1):80-93. [Novikova ES, Komarov AL, Gus'kova EV, Shakhmatova OO, Deev AD, Dobrovolskii AB, Samko AN, Panchenko EP. Is the Syntax score sufficient to assess the risk for patients undergoing elective percutaneous coronary interventions? *Aterothrombosis*. 2017;1:80-93. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2017-1-80-93>
 17. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-2747. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.009449>
 18. Piccolo R, Gargiulo G, Franzone A, Santucci A, Ariotti S, Baldo A, Tumschitz C, Moschovitis A, Windecker S, Valgimigli M. Use of the Dual-Antiplatelet Therapy Score to Guide Treatment Duration After Percutaneous Coronary Intervention. *Annals of Internal Medicine*. 2017;167(1):17-25. <https://doi.org/10.7326/m16-2389>
 19. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2017;39(suppl 1):98-103. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12665>
 20. Byrne A, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, Jonner M, Oktay S, Jüni P, Kastrati A, Sianos G, Stefanini GG, Wijns W, Windecker S. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *European Heart Journal*. 2015;36(38):2608-2620. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv203>
 21. Urban P, Abizaid A, Banning A, Bartorelli AL, Baux AC, Džavík V, Ellis S, Gao R, Holmes D, Jeong MH, Legrand V, Neumann FJ, Nyakern M, Spaulding C, Worthley S. e-SELECT Investigators. Stent Thrombosis and Bleeding Complications After Implantation of Sirolimus-Eluting Coronary Stents in an Unselected Worldwide Population. A Report From the e-SELECT (Multi-Center Post-Market Surveillance) Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:1445-1454. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.028>
 22. Naidu SS, Polin GM, Selzer F. Outcome of Percutaneous Coronary Intervention in Unstable Angina Pectoris Versus Stable Angina Pectoris in Two Different Time Periods. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98:447-452. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.03.021>
 23. Lau J, Alcock R, Cherry J. Application of the DAPT score to a contemporary Percutaneous Coronary Intervention cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(18)(suppl B). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.263>
 24. Tabassome Simon, Etienne Puymirat, Francois Schiele. Discriminant value of the DAPT score to predict long-term ischemic and bleeding events in the real world population of stented patients in the fast-MI 2005 cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(11). [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(17\)33498-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(17)33498-8)
 25. Yusuke Yoshikawa, Hiroki Shiomi, Hirotohi Watanabe. Application of DAPT score to predict ischemic and bleeding events in japanese patients undergoing drug-eluting stent implantation: an observation from a pooled cohort of the credo-kyoto cohort-2, reset, and next trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(11). [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(17\)33648-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(17)33648-3)
 26. Matteau A, Yeh RW, Camenzind E, Steg PG, Wijns W, Mills J, Gershlick A, de Belder M, Ducrocq G, Mauri L. Balancing Long-Term Risks of Ischemic and Bleeding Complications After Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents. *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(5):686-693. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.05.036>
 27. Tzoulaki I, Murray GD, Price JF. Hemostatic factors, inflammatory markers, and progressive peripheral atherosclerosis: the Edinburgh Artery Study. *The American Journal of Epidemiology*. 2006;163(4):334-341.
 28. Гуськова Е.В. Факторы, определяющие безопасность двойной анти-тромбоцитарной терапии после плановых чрескожных коронарных вмешательств: Дис. ... канд. мед. наук. М.: 11-й ФОРМАТ; 2016. [Gus'kova EV. Faktory, opredelyayushchie bezopasnost' dvoinoi antitrombotsitarnoi terapii posle planovyykh chreskoznykh koronarnyykh vmeshatel'stv: Dis. ... kand. med. nauk. M.: 11-i FORMAT; 2016. (In Russ.)].
 29. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2014;35(43):3033-3073. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin201813248>

Соотношение диастолической и систолической дисфункции миокарда при доксорубициновой кардиомиопатии

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

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

Цель исследования. Изучение формирования ранней (4 нед) фазы доксорубициновой кардиомиопатии. **Материал и методы.** В работе на 30 самцах крыс Вистар изучали сократительную функцию сердца через 4 и 8 нед после начала введения доксорубицина (2 мг/кг еженедельно). Использовали эхокардиографию и катетеризацию левого желудочка (ЛЖ) с измерением давления и расчетом показателей сократимости и расслабимости миокарда. **Результаты.** При исследовании 15 животных, получивших 4 инъекции доксорубицина, у 73% фракция выброса (ФВ) была нормальной, а у 27% достоверно снижена. У крыс с нормальной ФВ было повышено диастолическое давление в ЛЖ и снижена константа расслабления, что характерно для диастолической дисфункции. Эти изменения сохранялись у 43% животных на том же уровне и через 8 нед. Частота развития систолической дисфункции возросла с 27% через 4 нед до 57% через 8 нед. В этих опытах наблюдали преобладающее снижение показателей сократимости, а также удлинение фазы систолы и снижение частоты сокращений. Снижение ФВ во всех опытах тесно коррелировало со снижением индекса сократимости ($r=0,68$) и константы расслабления ($r=0,61$). **Заключение.** Диастолическая дисфункция является первой фазой развития доксорубициновой кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: доксорубин, кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, диастолическая и систолическая дисфункция, крысы.

Relationship between diastolic and systolic myocardial dysfunction at doxorubicin cardiomyopathy

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

National Cardiology Research Center, Russian Ministry of Health, 3 Cherepkovskaya 15A, Moscow, 121552, Russian Federation

Aim. The aim of this work was to study the formation of diastolic and systolic heart failure in early phase of doxorubicin cardiomyopathy. **Materials and methods.** The cardiac contractile function in 30 Wistar rats has been studied through 4 and 8 weeks after the start of the introduction of doxorubicin (2 mg/kg weekly). The echocardiography and left ventricular (LV) catheterization have been used for pressure measurement and calculation of indicators of myocardial contractility and relaxability. **Results.** In the study of 15 animals received 4 injections of doxorubicin, the majority of animals (73%) had normal ejection fraction, while 27% animals had noticeably reduced fraction. In rats with normal ejection fraction, the LV diastolic pressure was increased while relaxation constant decreased, which is typical for diastolic dysfunction. These changes were maintained at the same level in some animals (43%) through 8 weeks. Incidence of systolic dysfunction increased from 27% after 4 weeks up to 57% after 8 weeks. It was characterized by the predominant decrease in contractility indices, as well as the elongation of systolic phase and reduced heart rate. Reduced ejection fraction in all experiments well correlated with decreased contractility index ($r=0.68$), and relaxation constant ($r=0.61$). **Conclusion.** Diastolic dysfunction is the first phase of the development of doxorubicin cardiomyopathy and chronic heart failure.

Keywords: doxorubicin, cardiomyopathy, CHF, diastolic and systolic dysfunction, rats.

Сведения об авторах:

Лакомкин Владимир Леонидович — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной патологии сердца ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121452, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а; тел.: +7(495)414-6755; <http://orcid.org/0000-0002-5155-7699>

Абрамов Александр Александрович — научный сотрудник лаборатории экспериментальной патологии сердца ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121452, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а; тел.: +7(495)414-6755

Грамович Владимир Владимирович — к.м.н., старший научный сотрудник отделения легочной гипертензии и других заболеваний сердца ИКК им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121452, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а; тел.: +7(495)414-6183

Выборов Олег Николаевич — к.м.н., научный сотрудник отделения легочной гипертензии и других заболеваний сердца ИКК им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121452, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а; тел.: +7(499)149-0311

Лукошкова Елена Владимировна — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной патологии сердца ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121452, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а; тел.: +7(495)414-6751; <http://orcid.org/0000-0002-1564-3469>

Ермишкин Владимир Вячеславович — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной патологии сердца ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121452, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а; тел.: +7(495)414-6749

Капелько Валерий Игнатьевич — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной патологии сердца ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121452, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а; тел.: +7(495)414-6754; e-mail: valk69@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3096-7434>

Автор, ответственный за контакт с редакцией:

Лакомкин Владимир Леонидович — раб. тел.: +7(495)414-6755, моб. тел. +7(916)089-2240; e-mail: v.lakomkin@yandex.ru

Место выполнения: лаборатория экспериментальной патологии сердца ИЭК, отделение легочной гипертензии и других заболеваний сердца ИКК им. А.А. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Таблица 1. Эхокардиографические показатели функции сердца через 4 и 8 нед применения доксорубицина

Показатель	Число животных	ЧСС/мин	МО, мл/мин/г	КДО, мл	ФВ, %	ТЗС, мм	СУЗС, %
Контроль	15	424±6	274±13	0,80±0,03	85±1	1,6±0,06	92±5
НФВ-4 нед	22	444±8	284±14	0,80±0,05	82±1	1,5±0,04	81±4
СФВ-4 нед	8	471±9*	223±27	0,86±0,08	58±5**	1,3±0,06*	61±10
НФВ-8 нед	6	428±6	292±34	0,80±0,10	86±2	1,5±0,10	92±9
СФВ-8 нед	8	355±5***	215±15	0,92±0,06	67±3***	1,5±0,06	62±4***

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой. ЧСС — частота сердечных сокращений; МО — минутный объем; КДО — конечный диастолический объем; ФВ — фракция выброса; НФВ — нормальная фракция выброса; СФВ — сниженная фракция выброса; ТЗС — толщина задней стенки; СУЗС — степень утолщения задней стенки.

Антрациклиновая кардиомиопатия (КМП) — нередкое осложнение терапии онкологических больных. Наиболее эффективным представителем этой группы является доксорубицин. Вызываемая им КМП характеризуется одинаковым симптомокомплексом у людей и животных [1, 2], проявляющимся в виде систолической дисфункции (СД) левого желудочка (ЛЖ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3]. КМП, вызываемая еженедельным введением доксорубицина, развивается постепенно. Так, по данным исследований, через 6—10 нед фракция выброса (ФВ) неуклонно снижалась, одновременно снижалась и выживаемость животных [3]. При этом уменьшались инвазивные показатели сократимости и расслабимости миокарда.

Цель данной работы — исследование более ранней фазы формирования КМП — через 4 нед применения доксорубицина.

Материал и методы

Опыты выполняли на наркотизированных кетамин (100 мг/кг) или золетилем (5 мг/кг) самцах крыс Вистар массой 300—350 г. Доксорубицин (TEVA) вводили подкожно еженедельно по 2 мг на 1 кг массы 30 крысам. Все они были обследованы методом эхокардиографии через 4 нед. Затем 15 из них были взяты в острый опыт с катетеризацией ЛЖ и аорты. Остальным 15 крысам продолжали введение доксорубицина, после чего вновь была выполнена эхокардиография, и они были взяты в острый опыт. Протокол исследования был одобрен локальной комиссией по этике ИЭК «НМИЦ кардиологии». Контрольным 12 животным вводили изотонический раствор натрия хлорида.

Эхокардиография. Исследование функции сердца наркотизированных крыс выполняли на аппарате iE33 («Philips Ultrasound», «Bothell WA», США) с использованием датчика S12—4 (12—4 МГц). Конечный диастолический и конечный систолический размеры ЛЖ, а также толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ измеряли в М-режиме из парастернального доступа в проекции длинной оси сердца. Конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО) ЛЖ вычисляли по формуле Тейхольца, затем рассчитывали ударный объем (УО) ЛЖ ($УО = КДО - КСО$), минутный объем кровотока ($МО = УО \cdot ЧСС$) и ФВ ЛЖ ($ФВ = УО / КДО \cdot 100$ (%)). Степень увеличения ТЗС ЛЖ определяли по формуле: $ТЗСс - ТЗСд / ТЗСд \cdot 100$ (%), где ТЗСс — толщина задней стенки ЛЖ в систолу, а ТЗСд — толщина задней стенки в диастолу.

Катетеризация. У наркотизированных животных регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) во II стандартном отведении, давление в аорте и ЛЖ. Для регистрации давления использовали милларовский прецизионный микроманометр на конце тонкого (диаметр 0,53 мм) катетера («Sci Sense Instruments», Канада), введенный через сонную артерию, и тензометрический усилитель Hugo Sachs Elektronik (Германия). Артериальное давление (АД) через катетер в бедренной артерии измеряли с помощью электроманометра Gould Statham P23 Db (США).

Сигналы АД, ДЛЖ и ЭКГ подавали на Biograph-4 (Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения). Измеряли традиционные показатели сократимости — максимальную скорость развития давления ($\pm dP/dt_{max}$) и индекс сократимости ($\pm dP/dt_{max}/P$), где P — давление в момент достижения максимума $\pm dP/dt$. Для характеристики процесса расслабления использовали максимальную скорость снижения давления ($-dP/dt_{min}$), а также производный из нее индекс расслабимости по аналогии с индексом сократимости. Кроме того, вычисляли константу скорости снижения давления в изоволюмической фазе. Все сигналы оцифровывали с частотой 1 кГц с помощью аналого-цифрового преобразователя NI-USB-6210 («National Instruments», США) и записывали на жесткий диск компьютера. Для записи и обработки физиологических сигналов были разработаны собственные программы (автор — Е.В.Л.). Детали методики расчета подробно изложены ранее [4].

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

Результаты

Все 30 крыс, которым вводили доксорубицин, были исследованы через 4 нед. Из них у 22 (73%) ФВ оказалась нормальной, у 8 (27%) была снижена на 29%. Через 8 нед среди оставшихся 15 животных соотношение числа крыс с нормальной или сниженной ФВ изменилось в противоположную сторону — 43% : 57% (табл. 1). В группе со сниженной ФВ через 8 нед наблюдали достоверное снижение ЧСС и степени увеличения толщина задней стенки ЛЖ. В 7 опытах этой группы удалось проследить изменения ФВ — через 4 нед она составляла $76 \pm 2\%$, а через 8 нед снизилась до $57 \pm 4\%$. Хорошее соответствие наблюдали между ФВ и степенью утолщения задней стенки (см. табл. 1). Таким образом, удлинение срока воздействия доксорубицина привело к увеличению доли крыс со сниженной ФВ. Вместе с тем следует отметить, что абсолютные величины основных показателей насосной функции сердца — МО и

Таблица 2. Гемодинамические показатели сократительной функции сердца через 4 и 8 нед применения доксорубина

Показатель	Контроль	Докс-НФВ	Докс-СФВ	
Срок, нед	6	4	4	8
Число животных	11	7	5	7
Частота сокращений, мин ⁻¹	417±6	394±10	414±20	369±23
Максимальное давление в аорте, мм рт.ст.	154±5	138±10	145±6	111±9**
Минимальное давление в аорте, мм рт.ст.	116±4	106±7	114±8	94±8*
Максимальное давление в ЛЖ, мм рт.ст.	151±6	136±9	146±4	112±8**
Минимальное давление в ЛЖ, мм рт.ст.	-0,3±0,6	2,1±0,6*	4,6±1,5*	4,6±1,4*
Конечное диастолическое давление в ЛЖ, мм рт.ст.	2,4±1,3	6,6±1,0*	10,0±2,7	6,8±0,8*
Максимальная скорость подъема давления в аорте, мм рт.ст/с	1630±61	1310±45***	1225±90*	760±78***
Максимальная скорость развития давления в ЛЖ, мм рт.ст/с	14760±458	11860±1148	11880±819*	6900±822***
Максимальная скорость снижения давления в ЛЖ, мм рт.ст/с	9450±325	7340±761*	7880±355*	4660±376***
Индекс сократимости ЛЖ, с ⁻¹	190±6,4	161±11	143±10*	100±7***
Индекс расслабимости ЛЖ, с ⁻¹	102±4	86±4*	80±4**	61±5***
Константа расслабления, с ⁻¹	97±3	83±5*	74±6*	56±7***

Примечание. Здесь и в табл. 3: ЛЖ — левый желудочек; Докс-НФВ — группа крыс, получавших доксорубин и имевших нормальную фракцию выброса; Докс-СФВ — группа крыс, получавших доксорубин и имевших сниженную фракцию выброса.

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3. Временные параметры сократительной функции сердца через 4 и 8 нед применения доксорубина

Показатель	Контроль	Докс-НФВ	Докс-СФВ	
Срок, нед	6	4	8	8
Число животных	11	7	5	7
Время до пика скорости развития давления в ЛЖ, мс	11±0,4	12±0,8	12±1,0	21±1,3***
Время до пика ускорения развития давления в ЛЖ, мс	7,2±0,4	7,2±0,4	7,3±0,9	13,2±1,8*
Время изгнания, мс	74±2,4	78±3	71±6	80±5,3
Время до минимального давления в ЛЖ, мс	85±3	89±2	82±4	103±6*
Время до пика скорости развития давления в аорте, мс	21,6±0,7	22±0,9	21,8±1,9	32±1,7**
Время до пика ускорения развития давления в аорте, мс	11±0,7	12±0,8	10±2,5	23±1,2***

КДО не изменялись в любой из групп, хотя отмечена тенденция к увеличению КДО в группах со сниженной ФВ. Это позволяет предполагать, что основные повреждения происходят уже в первые недели после введения доксорубина.

Через 4 нед у всех крыс, получавших доксорубин, общие показатели гемодинамики — ЧСС, АД были сопоставимы с контрольными, но диастолическое давление было повышено, а показатели расслабления снижены (табл. 2), т.е. были сформированы признаки диастолической дисфункции (ДД). Подгруппа крыс со сниженной ФВ имела примерно такие же показатели; к тому же отмечено снижение индекса сократимости. Выявлено достоверное снижение максимальной скорости подъема давления в аорте при достоверно отличавшейся максимальной скорости развития давления в ЛЖ. Через 8 нед группа крыс со сниженной ФВ (57±5%) характеризовалась дальнейшим повышением диастолического давления, более глубоким снижением индексов расслабления, а также сниженной величиной развиваемого давления в ЛЖ, максимальной скорости развития давления в нем и индекса сократимости (см. табл. 2), т.е. усилением СД.

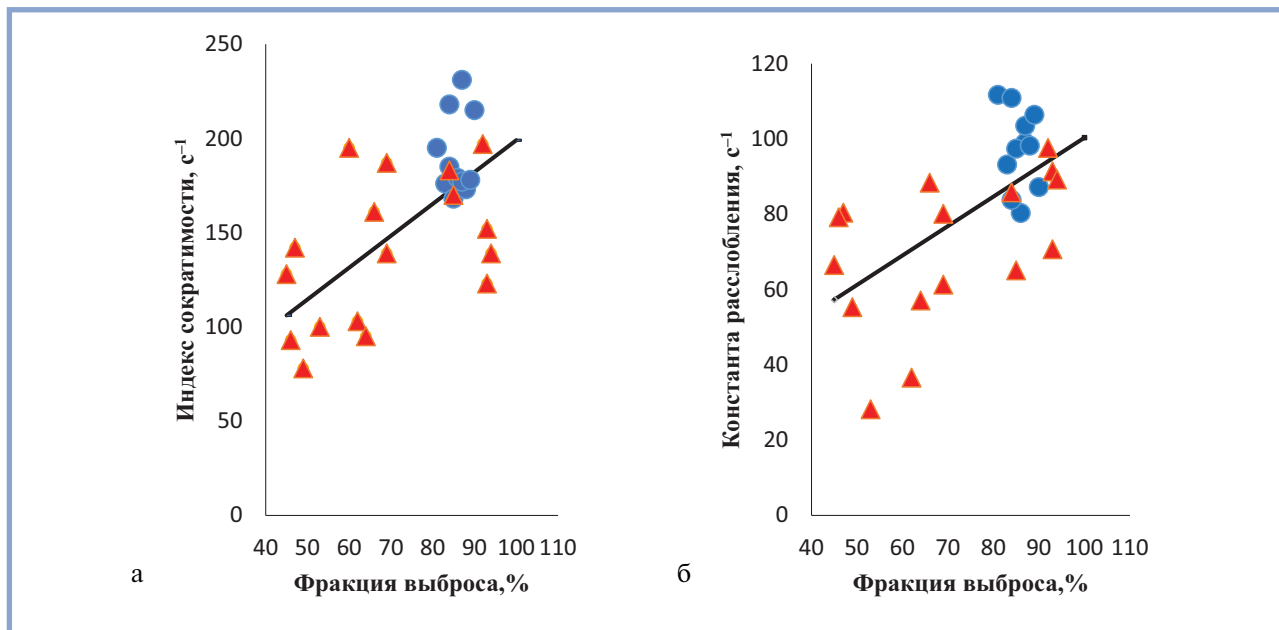
Измерение интервалов сердечного цикла (табл. 3) не выявило различий между контролем и группами крыс, получавшими доксорубин, при сохраненной ФВ, но при сниженной ФВ через 8 нед все интервалы за исключением времени изгнания были значительно увеличены.

Использование неинвазивного и инвазивного методов регистрации сократительной функции сердца на одном животном позволило провести сопоставление этих

данных. На рисунке показана прямая связь между ФВ и инвазивными параметрами сократительной функции сердца. Корреляция ФВ с индексом сократимости составляет 0,68, а с константой расслабления 0,61. Следует отметить, что в подгруппе с сохраненной ФВ через 4 нед в 2—3 опытах индекс сократимости и константы расслабления были ниже, чем в контроле, при равной ФВ. Очевидно, *in vivo* это снижение сократимости миокарда было компенсировано за счет облегчения изгнания.

Обсуждение

Динамическое наблюдение за состоянием сердца в периоде 4—8 нед применения доксорубина показало, что формирование СД со снижением ФВ проходит через фазу ДД. Через 4 нед после начала введения доксорубина у 73% крыс ФВ оказалась нормальной, а 27% имели значительно сниженную ФВ. Но через 8 нед среди оставшихся животных соотношение ДД/СД изменилось в противоположную сторону — 43%:57%. У крыс этой группы удалось проследить изменения ФВ — через 4 нед она составляла 76±2%, а через 8 нед снизилась до 57±4% ($p < 0,01$). Подобная закономерность наблюдалась в наших опытах и на другой модели ХСН: низкие дозы изопроterenола — синтетического катехоламина, вызывавшего диффузные микронекрозы миокарда, вызывали ДД, а высокие — СД [4]. В совокупности эти данные свидетельствуют, что ДД возникает при умеренном повреждении миокарда и является первой фазой развития ХСН и лишь при более глубоком повреждении переходит в СД.



Соотношение между ФВ и индексом сократимости (а; $r=0,68$) и константой расслабления (б; $r=0,61$) в группах контроля (кружочки, $n=11$) и доxorубина (треугольники, $n=17$).

Клинические данные об изменениях процессов сокращения и расслабления под влиянием доxorубина вполне соответствуют такому заключению. В исследовании у 125 детей, получавших доxorубин, уже при минимальных его дозах отмечены снижение отношения E/A и удлинение времени изоволюмического расслабления при еще неизменном фракционном укорочении [5]. Аналогичный вывод был сделан в исследовании с участием 56 пациентов без клинических проявлений, получавших дозу доxorубина менее 300 мг/м^2 [6]. В работе с участием 58 пациентов, получавших разные дозы доxorубина (139 и 308 мг/м^2), выявлено, что максимальная скорость наполнения ЛЖ, сниженная у больных, получавших меньшую дозировку доxorубина, снижалась еще больше при повышенной дозировке, когда присоединялись признаки СД — снижение ФВ и максимальной скорости выброса [7]. В работе на крысах введение доxorубина (по $2,5 \text{ мг/кг}$ в течение $10\text{--}12$ нед) сопровождалось снижением фракции укорочения, которое было отмечено только через 12 нед, в то время как диастола была нарушена через 10 нед [8].

Катетеризация ЛЖ позволила выявить более тонкие изменения сократительной функции миокарда. Выяснилось, что подгруппа крыс с нормальной ФВ через 4 нед характеризуется достоверным повышением начального и конечного диастолического давления в ЛЖ, а также замедленным расслаблением миокарда, т.е. классическими признаками ДД. Непосредственное сопоставление инвазивных и эхокардиографических данных в исследовании у 85 пациентов [9] показало тесную корреляцию пикового наполнения ЛЖ с константой изоволюмического расслабления ($r=0,80$) и максимальной скоростью снижения давления в ЛЖ ($r=-0,64$). Авторы заключили, что константа изоволюмического расслабления является главным фактором, определяющим пиковое наполнение ЛЖ.

Максимальная скорость развития давления в ЛЖ и индекс сократимости в этой подгруппе с ДД были сни-

жены недостоверно, хотя примерно в половине опытов индекс сократимости был ниже нормы (см. рисунок). Следовательно, несмотря на наличие ДД, сократимость миокарда сохранялась. В основе этого, несомненно компенсаторного феномена, лежит облегчение развития силы при повышенной упругости миокарда, отмеченное нами ранее [10] и получившее подтверждение в недавних опытах на изолированном сердце [11].

При развитии СД со снижением ФВ снижение сократимости миокарда стало более явным. Тем не менее минутный объем снижался недостоверно; следовательно, включались другие факторы компенсации, такие как удлинение систолы (см. табл. 3), тенденция к дилатации (см. табл. 1) и к снижению частоты сокращений (см. табл. 1, 2). У всех крыс, получавших доxorубин, отмечено достоверное снижение максимальной скорости подъема давления в аорте, характеризующей выброс из ЛЖ. По степени снижения эта величина (около 20%) точно совпадала со степенью снижения максимальной скорости развития давления в ЛЖ. Это привлекает внимание к изучению скорости подъема артериального давления при инвазивном исследовании в качестве маркера сократительной способности миокарда.

Заключение

При изучении сократительной функции сердца у крыс, получавших доxorубин в течение 4 и 8 нед, установлено, что вначале у 73% животных возникает диастолическая дисфункция, сменяемая затем систолической дисфункцией через 8 нед (57%). Таким образом, диастолическая дисфункция является первой фазой формирования хронической сердечной недостаточности.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №18-015-00271.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В.И. Капелько, В.Л. Лакомкин

Сбор и обработка материала: В.Л. Лакомкин, А.А. Абрамов, В.В. Грамович, О.Н. Выборов, Е.В. Лукошкова, В.В. Ермишкин

Статистическая обработка: В.И. Капелько, Е.В. Лукошкова

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

Редактирование: В.И. Капелько, В.Л. Лакомкин, В.В. Грамович, А.А. Абрамов, Е.В. Лукошкова

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, Durand JB, Gibbs H, Zafarmand AA, Ewer MS. Cardiovascular complications of cancertherapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109:3122-3131. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9>
2. Mitry MA, Edwards JG. Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms. *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculture*. 2016;10:17-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2015.11.004>
3. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Грамович В.В., Выборов О.Н., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Капелько В.И. Динамика формирования систолической дисфункции сердца при доксорубициновой кардиомиопатии. *Кардиология*. 2017;57(1):59-64. [Lakomkin VL, Abramov AA, Gramovich VV, Vyborov ON, Lukoshkova EV, Ermishkin VV, Kapel'ko VI. The Time Course of Formation of Systolic Dysfunction of the Heart in Doxorubicin Cardiomyopathy. *Kardiologiya*. 2017;57(1):59-64. (In Russ.)].
4. Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Лукошкова Е.В., Грамович В.В., Выборов О.Н., Абрамов А.А., Ундровинас Н.А., Ермишкин В.В., Лакомкин С.В., Веселова С.П., Жданов В.С., Ширинский В.П. Комплексное исследование сердца крыс при поражении изопроterenолом. *Кардиология*. 2014;54(3):46-56. [Kapel'ko VI, Lakomkin VL, Lukoshkova EV, Gramovich VV, Vyborov ON, Abramov AA, Undrovinas NA, Ermishkin VV, Lakomkin SV, Veselova SP, Zhdanov VS, Shirinskiy VP. Complex study of the rat heart at isoproterenol damage. *Kardiologiya*. 2014;54(3):46-56. (In Russ.)].
5. Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Left ventricular diastolic filling patterns associated with progressive anthracycline-induced myocardial damage: A prospective study. *Pediatric Cardiology*. 1999;20(4):252-263. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1007/s002469900459>
6. Ganame J, Claus P, Uyttebroeck A, Renard M, D'hooge J, Bijnens B, Sutherland GR, Eyskens B, Mertens L. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(12):1351-1358. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.04.007>
7. Patel CD, Balakrishnan VB, Kumar L, Naswa N, Malhotra A. Does left ventricular diastolic function deteriorate earlier than left ventricular systolic function in anthracycline cardiotoxicity? *Hell J Nucl Med*. 2010;13(3):233-237.
8. Migrino RQ, Aggarwal D, Konorev E, Brahmabhatt T, Bright M, Kalyanaraman B. Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2008;34(2):208-214. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.07.018>
9. Wakami K, Ohte N, Sakata S, Kimura G. Myocardial radial strain in early diastole is useful for assessing left ventricular early diastolic function: comparison with invasive parameters. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(5):446-451. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.08.002>
10. Капелько В.И., Векслер В.И., Новикова Н.А. *Контрактура миокарда при нарушении энергообразования: механизм и значение. Метаболизм миокарда*. Под ред. Чазова Е.И., Смирнова В.Н. М.: Наука; 1988. [Kapelko VI, Veksler VI, Novikova NA. *Myocardial contracture at energy production disturbance: the mechanism and significance. Myocardial metabolism*. Ed. Chazov E.I., Smirnov V.N. M.: Nauka; 1988. (In Russ.)].
11. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Грамович В.В., Выборов О.Н., Студнева И.М., Писаренко О.И., Капелько В.И. Сократительная функция изолированных сердец с сохраненной и сниженной фракцией изгнания *in vivo*. *Кардиология*. 2018;58(4):33-41. [Lakomkin VL, Abramov AA, Gramovich VV, Vyborov ON, Studneva IM, Pisarenko OI, Kapelko VI. Contractile function of isolated hearts with preserved and decreased ejection fraction *in vivo*. *Kardiologiya*. 2018;58(4):33-41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.4.10107>

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin201813253>

Взаимосвязь уровня содержания в крови Т-хелперов, экспрессирующих рецептор CCR4, и концентрации хемокина CCL17 с тяжестью коронарного атеросклероза

А.М. КАРПОВ, А.Н. РВАЧЕВА, В.П. МАСЕНКО, В.Г. НАУМОВ

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

Цель исследования. Изучение взаимосвязи содержания в периферической крови Т-хелперов (Тх), хемокина CCL17 и выраженности экспрессии рецептора CCR4 с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла и наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий; оценка влияния воспалительной реакции в ответ на имплантацию коронарного стента, на концентрацию Тх, CCL17 и экспрессию CCR4. **Материал и методы.** Обследованы 82 пациента (все мужчины), которым проводилась диагностическая коронарография, и 10 здоровых добровольцев. В зависимости от наличия и тяжести коронарного атеросклероза участников исследования разделили на четыре группы. Всех пациентов разделили на две группы в зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. У всех пациентов определяли общее количество Тх и выраженность экспрессии CCR4 методом цветовой проточной цитофлуориметрии, CCL17 методом количественного иммуноферментного анализа. **Результаты.** Выявлена достоверная взаимосвязь уровня содержания в крови Тх и выраженности экспрессии рецептора CCR4 Т-лимфоцитами в целом и Тх в частности с тяжестью течения коронарного атеросклероза. Уровень хемокина CCL17 достоверно повышался через 24 ч после коронарного стентирования.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, Т-хелперы, рецептор CCR4, хемокин CCL17.

The relationship between blood-levels of CCR4 expressing t-helper cells and chemokine CCL17 with the severity of coronary atherosclerosis

A.M. KARPOV, A.V. RVACHEVA, V.P. MASENKO, V.G. NAUMOV

National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Healthcare of Russia

The study explored the association between circulating T-helper cells, chemokine CCL17 and expression of CCR4 receptor with the severity of coronary atherosclerosis and the presence of hemodynamically significant stenoses of the coronary arteries. The effects of the inflammatory response, which occurs in response to the implantation of a coronary stent, in the levels of T-helpers and CCL17 and expression of CCR4 were also evaluated. **Materials and methods.** The study involved 82 male patients, who underwent coronary angiography and 10 healthy individuals. Patients were divided into 4 groups based on the severity of coronary atherosclerosis. In addition, all patients were divided into 2 groups according to the presence of hemodynamically significant stenoses of the coronary arteries. The severity of atherosclerotic coronary lesions was evaluated using the Gensini score. All patients underwent determination of circulating T-helper cells in the peripheral blood and expression of CCR4 receptor by flow cytometry, CCL17 by quantitative immunoassay ELISA. **Results.** In our study significant correlation the blood level of T-helper cells and the expression of the CCR4 receptor expression by T-lymphocytes in general, and the T-helper cells in particular with severity of coronary atherosclerosis was detected. The level of chemokine CCL17 significantly increased at 24 hours after coronary stenting.

Keywords: atherosclerosis, inflammation, CCR4, chemokine CCL17.

Сведения об авторах:

Карпов Александр Михайлович — врач анестезиолог-реаниматолог отдела хронической ИБС ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; тел.: +7(919)728-3738; e-mail: karpovmd@gmail.com

Рвачева Анна Валерьевна — к.м.н., научный сотрудник лаборатории иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; тел.: +7(903)661-1637; e-mail: arvacheva@mail.ru

Масенко Валерий Павлович — д.м.н., проф., руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; тел.: +7(903)596-08-61; e-mail: massenko@mail.ru

Наумов Владимир Геннадьевич — д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; тел.: +7(916)205-65-02; e-mail: cardionaum@yandex.ru

Автор для переписки:

Карпов Александр Михайлович — врач анестезиолог-реаниматолог отдела хронической ИБС ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; тел.: +7(919)728-3738; e-mail: karpovmd@gmail.com

Влияние иммуновоспалительных процессов на возникновение и прогрессирование атеросклероза в настоящее время не вызывает сомнений. В течение последних

десятилетий усилия ученых всего мира направлены на изучения роли различных компонентов клеточного и гуморального иммунитета в атерогенезе. Т-лимфоциты являются одним из типов иммунокомпетентных клеток, роль которых при атеросклерозе трудно переоценить. Т-клетки

© Коллектив авторов, 2018

являются регулятором иммуновоспалительного процесса и способны модулировать активность макрофагов [1].

Считается, что дендритные клетки (ДК), расположенные в артериальной стенке, способны захватывать частицы окисленных липопротеидов низкой плотности (окс-ЛПНП) и представлять их на своей поверхности в качестве антигена для нативных Т-клеток [2]. Одной из ключевых функций ДК является продукция хемокина CCL17, под воздействием которого на рецепторы CCR4, расположенные на поверхности Т-лимфоцитов, последние перемещаются к месту расположения ДК [3]. После распознавания окс-ЛПНП как антигена нативные Т-лимфоциты дифференцируются в Т-хелперы 1-го типа (Тх-1). В конечном итоге Тх-1 проникают внутрь сосудистой стенки и стимулируют активацию моноцитов/макрофагов. Имеются убедительные данные, что экспрессия рецептора CCR4 повышается при многих иммуновоспалительных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, атопический дерматит. При этом в доступных нам источниках литературы мы не нашли упоминаний об исследованиях уровня экспрессии данного рецептора при атеросклерозе.

Наиболее распространено мнение, что рецептор CCR4 экспрессируется преимущественно на поверхности Тх 2-го типа (Тх-2) и регуляторных Т-лимфоцитов, которые обладают «антиатерогенной» активностью. Однако ряд исследований показали, что экспрессия CCR4 характерна для различных подмножеств Т-лимфоцитов, в том числе для Тх-1 [4, 5]. Более того, результаты единичных исследований демонстрируют наличие взаимосвязи между концентрацией хемокина CCL17 в периферической крови и тяжестью течения атеросклероза [6].

Цель исследования — изучить взаимосвязь уровней содержания в периферической крови Т-хелперов, экспрессирующих рецептор CCR4, и концентрации хемокина CCL17 с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла и наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (КА); изучить влияние воспалительной реакции, возникающей при имплантации коронарного стента, на концентрацию CCL17 и выраженность экспрессии CCR4 Т-хелперными клетками.

Материал и методы

В исследование включили 82 пациентов (все мужчины), находившихся на лечении в клинических отделениях РКНПК им. А.Л. Мясникова, имевших показания к коронарографии, и 10 молодых здоровых добровольцев без клинических признаков наличия ишемической болезни сердца (ИБС). Критериями исключения служили острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения или хирургические вмешательства в предшествующие 6 мес, злокачественные новообразования, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, наличие системных воспалительных или инфекционных заболеваний, прием иммуноотропной терапии.

Всем пациентам, находившимся на стационарном лечении, проводили общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб, данных анамнеза и физическое обследование. Кроме того, у пациентов, находившихся на стационарном лечении, выполняли общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиографию, эхокардиографию, коронарографию. Тяжесть ате-

росклеротического поражения коронарного русла оценивали при помощи шкалы Gensini. Клеточное иммунофенотипирование выполняли методами прямого и бокового светорассеяния и цитофлуориметрии в потоке. Количество Т-хелперов и Т-клеток, экспрессирующих рецептор CCR4, определяли с помощью антител CD3, CD4 и CCR4 (R&D, США). Пробы обрабатывали на станции пробоподготовки TQ-prep («Beckman Coulter», США) с использованием набора реагентов для лизиса эритроцитов и фиксации лейкоцитов Immunoprep («Beckman Coulter», США). Анализ связывания антител с клетками осуществляли на поточном цитофлуориметре Cytomics FC 500 («Beckman Coulter», США). Содержание хемокина CCL-17 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов Human CCL17/TARC Quantikine ELISA Kit («RnDSystems», США).

Все участники исследования были разделены на четыре группы по квартилям в зависимости от оценки по шкале Gensini. 1-я группа была сформирована из 10 здоровых добровольцев молодого возраста, без клинических признаков ИБС. Во 2-ю группу вошли 12 пациентов с интактными и малоизмененными КА, у которых индекс соответствовал первому квартилю (<1,5 балла). Пациенты с умеренным коронарным атеросклерозом, у которых оценка по шкале Gensini входила в межквартильный интервал (Gensini Score 1,5—40 баллов), сформировали 3-ю группу ($n=46$). В 4-ю группу вошли 24 пациента с тяжелым атеросклеротическим поражением коронарного русла с оценкой по шкале >40 баллов, что соответствует четвертому квартилю. Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

При включении в исследование большинство больных, находившиеся на стационарном лечении, получали стандартную терапию ИБС (**табл. 2**). Следует отметить, что пациенты с интактными или малоизмененными КА принимали статины и клопидогрел достоверно реже. Больные с умеренным коронарным атеросклерозом реже принимали β -адреноблокаторы по сравнению с больными с тяжелым атеросклеротическим поражением коронарного русла. Здоровые добровольцы не получали регуляторную терапию.

Для изучения влияния воспалительной реакции, возникающей при имплантации коронарных стентов, на уровень в крови Т-хелперов, хемокина CCL17 экспрессию CCR4, из общего числа пациентов дополнительно обследовали 22 больных со стенозирующим коронарным атеросклерозом, у которых выполняли ангиопластику со стентированием КА.

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica 6.0. Так как большинство сравниваемых признаков не имели нормального распределения, все данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха, а различия между группами выявляли с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни. Для анализа данных в трех независимых группах использовали метод ANOVA по Крускалу—Уоллису. При исследовании динамики показателей относительно исходных уровней использовали критерий *W* Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

При множественном межгрупповом сравнении уровня Т-хелперов и экспрессии рецептора CCR4 видно, что

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа				p
	1-я (здоровые добровольцы; n=10)	2-я (интактные или малоизмененные КА; n=12)	3-я (умеренный атеросклероз КА; n=46)	4-я (тяжелый атеросклероз КА; n=24)	
Возраст, годы	26,5 (25,0; 31,0)	56,0 (46,0; 58,5)	61,0 (54,0; 66,0)	62,5 (55,0; 69,0)	$p_{1-2}=0,0002$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{1-4}<0,0001$ $p_{2-3}=0,0002$ $p_{2-4}=0,0345$
ИМТ, кг/м ²	25,2 (24,8; 26,2)	31,8 (28,3; 35,5)	27,6 (24,8; 30,4)	29,4 (27,4; 32,8)	$p_{1-2}=0,0019$ $p_{1-3}=0,0408$ $p_{1-4}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0442$
АГ	—	10 (83%)	38 (83%)	19 (79%)	0,9225
Семейный анамнез	7 (70%)	6 (50%)	30 (65%)	16 (67%)	0,7562
Курение	5 (50%)	8 (67%)	31 (67%)	16 (67%)	0,7840
ИМ	—	1 (8%)	9 (20%)	3 (13%)	0,7019
ТБКА в анамнезе	—	—	22 (48%)	7 (29%)	0,1052

Примечание. КА — коронарные артерии; ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертония; ИМ — инфаркт миокарда; ТБКА — транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика.

Таблица 2. Медикаментозная терапия у 92 пациентов

Препарат/группа препаратов	Группа			p
	2-я (n=12)	3-я (n=46)	4-я (n=24)	
Ацетилсалициловая кислота	11 (92%)	41 (89%)	23 (96%)	0,8578
Клопидогрел	2 (17%)	35 (76%)	19 (79%)	$p_{1-2}<0,0003$ $p_{1-3}<0,0005$
Статины	9 (75%)	45 (98%)	24 (100%)	$p_{1-2}<0,0250$ $p_{1-3}<0,0308$
β-Адреноблокаторы	10 (83%)	36 (78%)	24 (100%)	$p_{2-3}=0,0103$
Ингибиторы АПФ/БРА	10 (83%)	36 (78%)	17 (70%)	$p=0,7599$

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Таблица 3. Уровни Т-хелперов и экспрессия рецептора CCR4 у больных с различной степенью выраженности коронарного атеросклероза и молодых здоровых добровольцев

Показатель	Группа				p
	1-я (здоровые добровольцы; n=10)	2-я (интактные или малоизмененные КА; n=12)	3-я (умеренный атеросклероз КА; n=46)	4-я (тяжелый атеросклероз КА; n=24)	
CD3+CD4+, кл/мкл	595,0 (468,0; 643,0)	716,0 (550,0; 76,0)	907,0 (729,0; 1097,0)	826,0 (686,0; 1168,0)	0,02
CD3+CD4+ (%)	38,08 (35,54; 45,26)	33,61 (32,27; 46,83)	44,31 (36,47; 49,70)	40,87 (38,17; 50,64)	0,25
CCR4+ (F2), кл/мкл	114,0 (90,0; 174,0)	252,0 (198,0; 418,0)	327,0 (241,0; 454,0)	264,0 (196,0; 369,0)	<0,01
CCR4+, %F2	8,67 (7,24; 9,53)	14,23 (9,52; 16,45)	15,64 (11,70; 19,32)	13,65 (10,91; 19,81)	<0,01
CCR4+ (C2), кл/мкл	120,0 (93,0; 164,0)	238,0 (225,0; 420,0)	334,0 (251,0; 475,0)	300,0 (238,0; 375,0)	<0,01
CCR4+ (%C2)	20,57 (19,07; 24,39)	33,23 (30,27; 45,90)	38,52 (29,98; 44,60)	32,78 (27,59; 49,74)	<0,01

Примечание. Здесь и далее: CD3+CD4+(%) — процент Т-хелперов от общего числа Т-лимфоцитов; CCR4+ (F2) — количество Т-хелперов, экспрессирующих CCR4, при гейтировании по CD3+; CCR4+ (%F2) — процент Т-хелперов, экспрессирующих CCR4, при гейтировании по CD3+; CCR4+ (C2) — количество Т-хелперов, экспрессирующих CCR4, при гейтировании по CD3+CD4+; CCR4+ (%C2) — процент Т-хелперов, экспрессирующих CCR4, при гейтировании по CD3+CD4+; КА — коронарные артерии.

группа здоровых добровольцев отличалась от остальных групп достоверно более низким содержанием в крови Т-хелперных клеток, менее выраженной экспрессией рецептора CCR4 Т-хелперами. Статистически значимых различий по количеству Т-хелперов к Т-лимфоцитам между группами не наблюдалось. Группы пациентов с интактными или малоизмененными КА, больных с умеренным коронарным атеросклерозом и больных с тяжелым коронарным атеросклерозом по уровню Т-хелперов в це-

лом и Т-хелперов, экспрессирующих CCR4 в частности между собой статистически значимо не различались. Следует отметить, что наибольший уровень Т-хелперов и экспрессии CCR4 наблюдался в группе с умеренным атеросклерозом КА; в группе больных с тяжелым коронарным атеросклерозом эти показатели оказались несколько ниже (табл. 3).

Согласно данным, представленным в табл. 4, при сравнении групп пациентов со стенозирующим коронар-

Таблица 4. Уровни Т-хелперов в крови и экспрессия рецептора CCR4 в крови пациентов с гемодинамически значимыми стенозами КА и без них

Показатель	Без стенозирующего атеросклероза КА (n=27)	Стенозирующий атеросклероз КА (n=65)	p
CD3+CD4+, кл/мкл	636,0 (508,0; 907,0)	877,0 (724,0; 1081,0)	0,0132
CD3+CD4+ (%)	37,52 (32,86; 46,83)	43,49 (36,93; 50,40)	0,1322
CCR4+ (F2), кл/мкл	215,0 (124,0; 309,0)	304,5 (232,0; 410,0)	0,0142
CCR4+ (%F2)	10,80 (8,67; 15,49)	15,31 (11,70; 20,18)	0,0049
CCR4+ (C2), кл/мкл	233,0 (145,0; 313,0)	312,0 (238,0; 469,0)	0,0082
CCR4+ (%C2)	30,41 (24,34; 41,06)	36,87 (29,10; 44,42)	0,0547

ным атеросклерозом и без него у последних выявлены статистически значимо более низкий уровень в периферической крови Т-хелперов и менее выраженная экспрессия CCR4.

Как видно из данных на рис. 1 между количеством Т-хелперов, экспрессирующих рецептор CCR4, и оценкой по шкале Gensini, которая характеризует тяжесть течения коронарного атеросклероза, выявлена умеренная положительная корреляция.

В доступной литературе нам не удалось обнаружить работ, посвященных изучению роли рецептора CCR4 в атерогенезе. Данные об участии Т-клеток в иммуновоспалительном процессе при атеросклерозе в клинических исследованиях получены только для пациентов с острым коронарным синдромом. Результаты нашего исследования показывают важную роль Т-клеточного иммунного ответа не только при обострении ИБС, но и при стабильном течении заболевания. Более того, взаимосвязь выраженности экспрессии рецептора CCR4 с тяжестью коронарного атеросклероза позволяет расширить представления о патогенезе ИБС.

Анализ данных по уровню хемокина CCL17 в крови больных с различной степенью выраженности коронарного атеросклероза и молодых здоровых добровольцев продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий ($p=0,43$) между группами здоровых добровольцев, пациентов с интактными или малоизмененными КА, больных с умеренным и тяжелым коронарным атеросклерозом по уровню хемокина CCL17: 1-я группа (здоровые добровольцы) — 231,49 (167,67; 268,74) пг/мл, 2-я группа (интактные или малоизмененные КА) — 264,95 (210,26; 320,65) пг/мл, 3-я группа (умеренный атеросклероз) — 255,79 (204,12; 375,77) пг/мл и 4-я группа (тяжелый атеросклероз) — 310,36 (226,57; 408,09) пг/мл. Необходимо отметить, что наиболее низкий уровень CCL17 наблюдался в группе здоровых добровольцев, наиболее высокий — в группе больных с тяжелым атеросклерозом КА. Пациенты с интактными или малоизмененными КА характеризовались несколько более высоким уровнем CCL17 по сравнению больными с умеренным атеросклеротическим поражением коронарного русла. При сравнении групп больных в зависимости от наличия атеросклеротических

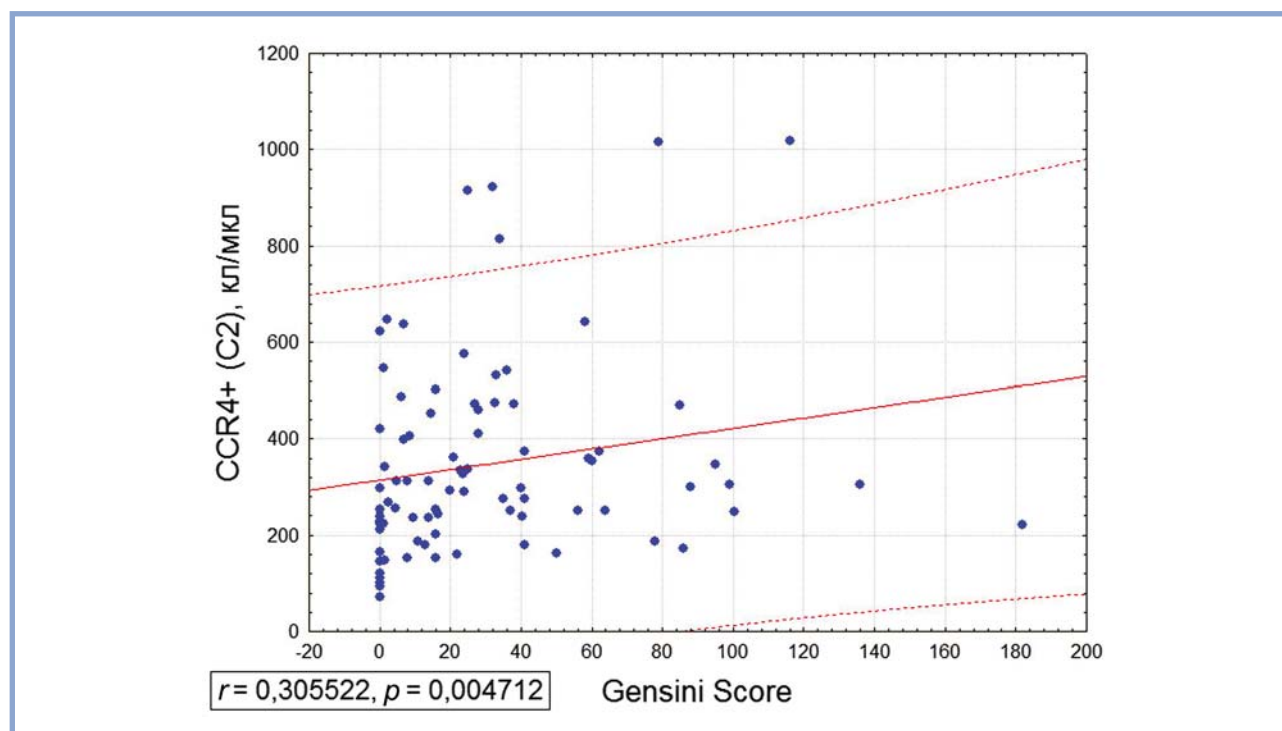
**Рис. 1.** Взаимосвязь оценок по шкале Gensini и уровня экспрессии рецептора CCR4 Т-хелперами.

Таблица 5. Уровни в крови Т-хелперов, экспрессии CCR4 и концентрации CCL17 у больных с различной выраженностью коронарного атеросклероза в зависимости от приема статинов

Показатель	Не принимали статины (n=4)	Принимали статины (n=76)	p
CD3+CD4+, кл/мкл	716,00 (515,00; 1974,00)	866,50 (686,00; 1081,00)	0,7421
CD3+CD4+ (%)	33,61 (23,56; 58,11)	42,78 (36,06; 49,56)	0,5415
CCR4+ (F2), кл/мкл	254,00 (198,00; 835,00)	299,50 (229,00; 410,00)	0,9371
CCR4+ (%F2)	15,49 (6,52; 24,57)	14,81 (11,70; 18,05)	0,9896
CCR4+ (C2), кл/мкл	253,00 (238,00; 916,00)	308,00 (237,00; 460,00)	0,8953
CCR4+ (%C2)	45,90 (33,23; 46,42)	36,01 (29,64; 45,09)	0,3841
CCL17 пг/мл	246,11 (204,21; 372,09)	281,63 (208,72; 375,04)	0,7962

бляшек, сужающих просвет КА более чем на 50%, достоверных различий по уровню CCL17 также не выявлено: 262,09 (211,79; 357,67) пг/мл в группе нестенозирующего атеросклероза КА (27 больных) и 266,53 (200,75; 373,60) пг/мл в группе стенозирующего атеросклероза КА (65 больных); $p=0,8605$. Полученные нами данные частично согласуются с результатами исследования Y. Ye и соавт. [6], в котором на основании анализа образцов крови 971 пациента показано, что уровень хемокина CCL17 ассоциирован с тяжестью атеросклероза КА и тяжестью течения ИБС.

Как видно из данных на рис. 2 между относительным количеством Т-хелперов, экспрессирующих рецептор CCR4, и концентрацией хемокина CCL17 имеется умеренная отрицательная корреляция.

В литературе встречаются данные о влиянии статинов на содержание в крови иммунокомпетентных клеток, в частности на уровень CD3+CD4+ [7–9]. Мы провели оценку содержания в периферической крови Т-хелперов, экспрессии рецептора CCR4 и концентрации хемокина CCL17 в зависимости от приема больными статинов. Мы исключили из анализа здоровых добровольцев в связи с

тем, что пациенты данной группы достоверно и значительно отличались от больных остальных групп по клинико-anamnestическим характеристикам. Как видно из данных, представленных в табл. 5, обе группы статистически значимо не различались по исследуемым показателям. Однако группы оказались несопоставимы между собой по числу включенных в них пациентов (4 и 76 соответственно). Это связано с тем, что большинство больных, имеющих показания к коронарографии, исходно получают статины. Для более достоверной оценки влияния приема статинов на экспрессию рецептора CCR4 Т-лимфоцитами различных субпопуляций необходимо в дальнейшем включать в исследование большее число больных ИБС, не получающих гиполипидемическую терапию, а также проводить фенотипирование Т-клеток с определением Тх-1 и Тх-2, а также Т-регуляторных клеток. Тем не менее, учитывая наличие положительной корреляции между степенью экспрессии CCR4 и тяжестью коронарного атеросклероза, определенной с помощью оценки по шкале Gensini, можно предположить, что экспрессией рецептора CCR4 в большей степени характеризуются клетки с проатерогенной активностью, т.е. Тх-1.

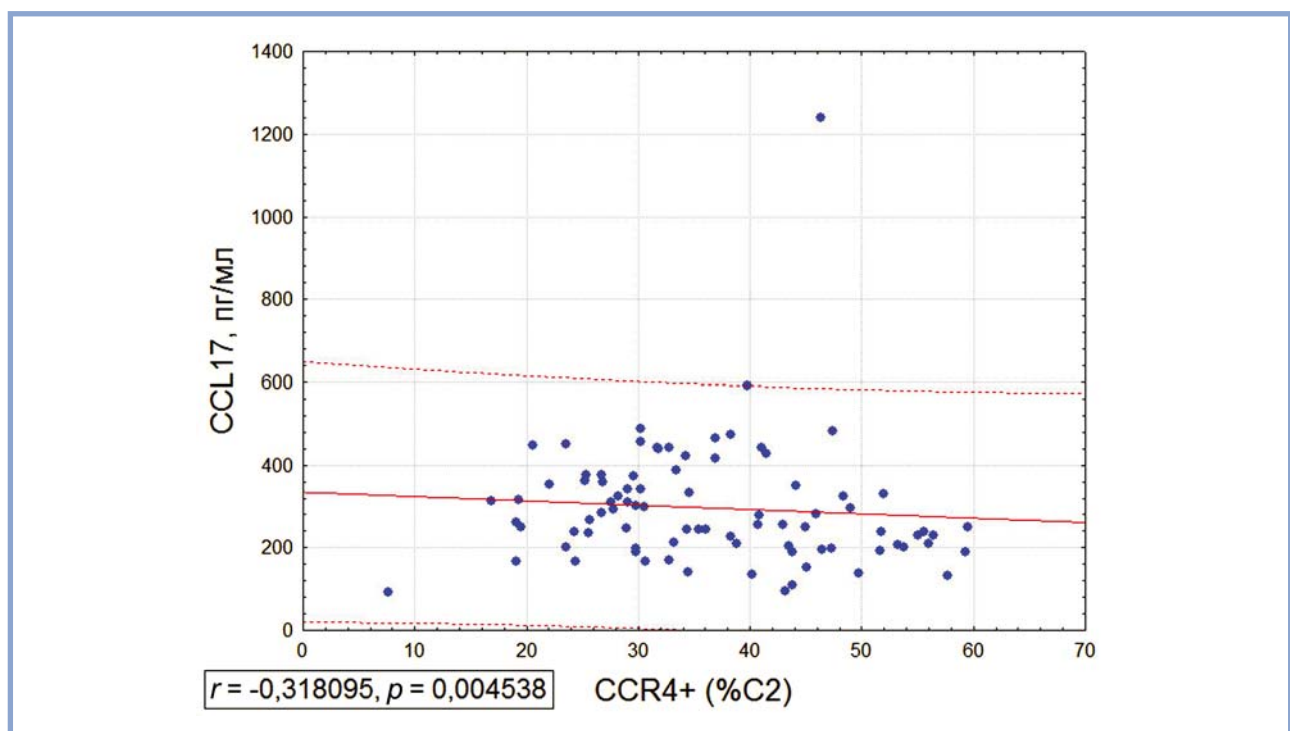


Рис. 2. Взаимосвязь концентрации хемокина CCL17 и относительного количества Т-хелперов, экспрессирующих рецептор CCR4.

Таблица 6. Динамика показателей через сутки после проведения ангиопластики со стентированием КА

Показатель	Исходно	Через сутки после КС	p
CD3+CD4+, кл/мкл	897,00 (729,00; 1097,00)	862,50 (733,00; 1167,00)	0,9479
CD3+CD4+ (%)	43,78 (40,87; 47,35)	43,81 (36,95; 47,32)	0,3219
CCR4+ (F2), кл/мкл	299,50 (241,00; 343,00)	314,00 (221,00; 385,00)	0,5136
CCR4+ (%F2)	15,91 (11,97; 20,18)	14,79 (13,48; 16,46)	0,4761
CCR4+ (C2), кл/мкл	305,00 (247,50; 435,50)	322,00 (244,00; 421,00)	0,6435
CCR4+ (%C2)	39,79 (29,82; 49,74)	39,34 (33,48; 44,23)	0,9446
CCL17 пг/мл	240,75 (192,48; 292,98)	267,90 (213,08; 316,32)	0,0190

Известно, что имплантация стента приводит к повреждению эндотелия и развитию локального иммунного ответа, системным проявлением которого служит повышение уровня маркеров воспаления [10–12]. Локальная воспалительная реакция является одной из основных причин развития рестенозов и ассоциирована с большей вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде. Мы проводили анализ образцов венозной крови, взятой накануне и через сутки после завершения процедуры коронарного стентирования. Выявлено достоверное повышение концентрации хемокина CCL17 через 24 ч после ангиопластики со стентированием КА. При этом уровень Т-хелперов и выраженность экспрессии рецептора CCR4 Т-хелперными клетками в динамике достоверно не изменялись. Возможно, это связано с ранними сроками повторного определения (табл. 6).

Таким образом, несмотря на то что при попарном межгрупповом анализе мы не обнаружили различий по выраженности экспрессии рецептора CCR4 и концентрации хемокина CCL17 у больных с различной выраженностью атеросклероза КА, а пациенты из группы с достоверно более низкой экспрессией CCR4 отличались от остальных по возрасту, мы обнаружили умеренную поло-

жительную корреляцию между количеством Т-хелперов, несущих рецептор CCR4, и оценкой по шкале Gensini, а также отрицательную корреляцию умеренной силы между уровнем в периферической крови хемокина CCL17 и относительным количеством Т-хелперов, экспрессирующих рецептор CCR4.

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что хемокин CCL17 и рецептор CCR4 играют роль в иницировании Т-клеточного иммунного ответа при атеросклерозе. Более глубокое изучение вопроса, в частности определение степени экспрессии CCR4 Т-лимфоцитами различных подтипов, одновременное определение уровня в крови дендритных клеток, исключение влияния факторов риска развития ишемической болезни сердца и получаемой терапии, позволит лучше понять механизмы иммуновоспалительных реакций при атеросклерозе и разработать новые методики иммунотропной терапии заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352:1685-1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMr043430>
- Alderman CJ, Bunyard PR, Chain BM, Foreman JC, Leake DS, Katz DR. Effects of oxidised low density lipoprotein on dendritic cells: a possible immunoregulatory component of the atherogenic micro-environment? *Cardiovascular Research Journal*. 2002;55:806-819.
- Sallusto F, Lenig D, Mackay CR. Flexible Programs of Chemokine Receptor Expression on Human Polarized T Helper 1 and 2 Lymphocytes. *Journal of Experimental Medicine*. 1998;187(6):875-883.
- Andrew DP, Ruffing N, Kim CH, Miao W, Heath H, Li Y, Murphy K, Campbell JJ, Butcher EC, Wu L. C-C chemokine receptor 4 expression defines a major subset of circulating nonintestinal memory T cells of both Th1 and Th2 potential. *Journal of Immunology*. 2001;166(1):103-111.
- D'Ambrosio D, Iellem A, Bonecchi R, Mazzeo D, Sozzani S, Mantovani A, Sinigaglia F. Selective up-regulation of chemokine receptors CCR4 and CCR8 upon activation of polarized human type 2 Th cells. *Journal of Immunology*. 1998;161(10):5111-5115.
- Ye Y, Yang X, Zhao X, Chen L, Xie H, Zeng Y, Shen Z, Fan Z, Liu Z, Zhang S. Serum chemokine CCL17/thymus activation and regulated chemokine is correlated with coronary artery diseases. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):365-369. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.047>
- Hu Z, Li D, Hu Y, Yang K. Changes of CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with acute coronary syndrome and the effects of atorvastatin. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*. 2007;27(5):524-527.
- Mausner-Fainberg K, Luboshits G, Mor A, Maysel-Auslender S, Rubinstein A, Keren G, George J. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on naturally occurring CD4+CD25+ T cells. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):829-839. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.031>
- Rodríguez-Perea AL, Montoya CJ, Olek S, Chougnet CA, Velilla PA. Statins increase the frequency of circulating CD4+ FOXP3+ regulatory T cells in healthy individuals. *Journal of Immunology Research*. 2015;2015:762506. <https://doi.org/10.1155/2015/762506>
- Saleh N, Svane B, Hansson LO, Jensen J, Nilsson T, Danielsson O, Tornvall P. Response of serum C-reactive protein to percutaneous coronary intervention has prognostic value. *Clinical Chemistry*. 2005;51(11):2124-2130. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.048082>
- Park DW, Hong MK, Suh IW, Hwang ES, Lee SW, Jeong YH, Kim YH, Lee CW, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Results and predictors of angiographic restenosis and long-term adverse cardiac events after drug-eluting stent implantation for aorto-ostial coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*. 2007;99(6):760-765. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.10.028>
- Delhaye C, Maluenda G, Wakabayashi K, Ben-Dor I, Lemesle G, Collins SD, Syed AI, Torguson R, Kaneshige K, Xue Z, Suddath WO, Satler LF, Kent KM, Lindsay J, Pichard AD, Waksman R. Long-term prognostic value of preprocedural C-reactive protein after drug-eluting stent implantation. *American Journal of Cardiology*. 2010;105(6):826-832. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.064>

Связь мультиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом

М.В. ЗЫКОВ¹, В.В. КАШТАЛАП^{1,2}, И.С. БЫКОВА¹, А.И. ГЕРМАН¹, В.Н. КАРЕТНИКОВА^{1,2},
О.Л. БАРБАРАШ^{1,2}

¹ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия; ²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Цель исследования. Оценить особенности ассоциации мультиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). **Материал и методы.** Проведено ретроспективное, регистровое исследование с участием 1097 пациентов с ОКС. Средний возраст больных всей выборки составил 62 (61—63) года. Летальность в изучаемой группе составила 4,6%. Годовая летальность от всех причин составила 10,9%, трехлетняя — 16,9%. Мультиморбидность, доля которой составила 70,5%, констатировали при наличии у пациента не менее 2 фоновых патологий: артериальной гипертонии, анемии, мультифокального атеросклероза, сахарного диабета, инсульта, ожирения, дисфункции почек. **Результаты.** Установлено, что с мультиморбидностью ассоциируются пожилой возраст, женский пол, высокий риск смерти по шкале GRACE, перенесенный ранее инфаркт миокарда, высокий класс острой сердечной недостаточности по классификации Killip, снижение частоты проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на госпитальном этапе и коронарного шунтирования (КШ) после выписки из стационара. Госпитальная и отдаленная летальность также существенно возрастала с увеличением количества фоновых заболеваний. Многофакторный анализ позволил установить, что мультиморбидность отягощает среднесрочный (годовой) прогноз в большей степени, чем госпитальный или трехлетний. **Заключение.** Мультиморбидность оказывает неблагоприятное влияние на прогноз. Несмотря на ассоциацию мультиморбидности со снижением частоты проведения как ЧКВ, так и КШ, реваскуляризация значительно улучшает прогноз у этой категории пациентов. Приведенные данные позволяют сделать вывод о необходимости не только повысить возможность проведения хирургической реваскуляризации, но и более эффективной диспансеризации мультиморбидных пациентов.

Ключевые слова: мультиморбидность, острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, прогноз.

The relationship between multimorbidity and cardiovascular risk in patients with acute coronary syndrome

M.V. ZYKOV¹, V.V. KASHTALAP^{1,2}, I.S. BYKOVA¹, A.I. GERMAN¹, V.N. KARETNIKOVA¹, O.L. BARBARASH^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6 Sosnovyi Boulvar, 650002, Kemerovo, Russian Federation; ²Kemerovo State Medical University, 22a Voroshilova St, 650056, Kemerovo, Russian Federation

We aimed to evaluate the peculiarities of association of multimorbidity with cardiovascular risk in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Material and methods.** The retrospective registry study included 1097 patients with ACS. The mean age of the patients of the entire sample was 62 (61—63) years. The in-hospital mortality within the studied group was 4.6%. The annual mortality from all the causes was 10.9% and the three-year mortality was 16.9%. The presence of at least 2 background pathologies: arterial hypertension, anemia, multivessel coronary artery disease or polyvascular disease, diabetes mellitus, stroke obesity or renal dysfunction was identified as the fact of multimorbidity, the proportion of which was 70.5%. **Results.** It was found out that the following factors were associated with multimorbidity: elderly age, female gender, high mortality risk by GRACE score, previous myocardial infarction, high Killip class of acute heart failure, reduction in the frequency of percutaneous coronary intervention (PCI) at the in-hospital stage and coronary artery bypass grafting (CABG) after discharge. The in-hospital and long-term mortality also increased significantly with the increase in the number of background diseases. Multivariate analysis allowed to identify that multimorbidity burdened the medium-term (annual) prognosis more than the in-hospital or tree-year prognosis. **Conclusion.** Multimorbidity has an unfavourable prognostic impact. Despite the association of multimorbidity with a decrease in the frequency of both PCI and CABG, the revascularization significantly improves the prognosis in this category of patients. The provided data allow to conclude not only about the need to increase the possibility of surgical revascularization execution, but also about the need for more effective medical examination of multimorbide patients.

Keywords: multimorbidity, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, prognosis.

В настоящее время исследователями всего мира все чаще обсуждается проблема коморбидности. При этом, анализируя литературу, можно встретить различные, близкие по смыслу понятия: коморбидность, мультиморбидность, полиморбидность. Если коморбидность — одновременное

наличие у пациента нескольких заболеваний, связанных единым патогенезом, то полиморбидность, или мультиморбидность, — это наличие множественных заболеваний, как связанных, так и не связанных между собой [1].

Мультиморбидность связана со значительным увеличением риска смерти, инвалидизации, неблагоприятного течения заболеваний, с большими экономическими за-

тратами на лечение, а также с меньшей его эффективностью [2, 3]. К тому же мультиморбидность достаточно распространена — 3 заболевания и более имеют более 50% пожилых пациентов [4, 5], 2 заболевания и более — около 80% пациентов старше 75 лет [6]. И данный показатель, вероятнее всего, со временем увеличится ввиду общей тенденции к старению населения [7]. Актуальность проблемы мультиморбидности подчеркивается созданием в 2010 г. Международного научного общества мультиморбидности (International Research Community on Multimorbidity — IRCMo) [3].

Особый интерес с позиций мультиморбидности представляет ишемическая болезнь сердца (ИБС), особенно острый коронарный синдром (ОКС), поскольку, несмотря на организационные и терапевтические меры, он по-прежнему характеризуется высокими заболеваемостью и смертностью во всем мире [8]. Действующие рекомендации по ведению пациентов с ОКС сконцентрированы на лечении «основного» заболевания и имеют ограничения применения в отношении пациентов с мультиморбидностью [9]. При этом не стоит забывать, что рекомендации основываются на результатах клинических исследований, в которых выраженная сопутствующая патология часто является критерием исключения [10]. Несмотря на то что клинические исследования когорты пациентов с ОКС в последнее время все больше допускают включение лиц с сопутствующими патологиями, комплексная оценка хорошо изученных по отдельности заболеваний проводится редко, что делает изучение мультиморбидности у больных данной категории крайне актуальным [11].

Цель исследования — оценить особенности ассоциации мультиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с ОКС.

Материал и методы

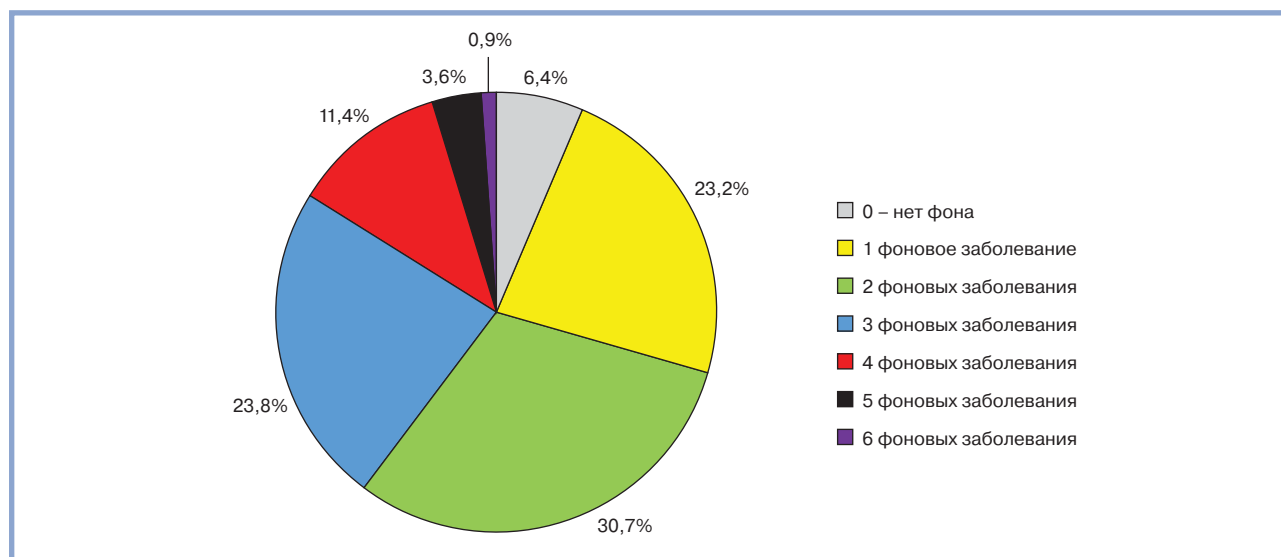
Проведено ретроспективное, регистровое исследование с участием пациентов с ОКС, одобренное локальным этическим комитетом учреждения. Из 1365 больных, включенных в локальный регистр ОКС с 2008 по 2010 г., в окончательный анализ вошли 1097 (785 ОКС с подъемом

сегмента ST и 312 ОКС без подъема сегмента ST). Это пациенты с максимальным объемом обследования, предполагающего оценку при поступлении в стационар функции почек по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы СКД-ЕРІ [12], уровня гемоглобина крови, расчет индекса массы тела, а также проведение цветового дуплексного сканирования периферических артерий (брахиоцефальных и нижних конечностей). Ожирение определяли на основании оценки индекса массы тела (ИМТ) в стационаре (ИМТ >30 кг/м²).

Средний возраст больных всей выборки составил 62 (61–63) года. Большинство пациентов — мужчины (66,1%), средний возраст которых 59 (58–60) лет. Средний возраст женщин старше — 67 (66–68) лет. Артериальная гипертония (АГ) имелась в анамнезе у 85,3% пациентов. Перенесли ранее инфаркт миокарда (ИМ) 26,5% пациентов. Курение выявлялось в 46,8% случаев. Сахарный диабет (СД) имелся у 18,6% больных, хроническая анемия — у 20,2%, дисфункция почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) — у 34,5%, ожирение — у 34%; ранее перенесли инсульт 10,5%. Мультифокальный атеросклероз (МФА) со стенозами периферических артерий более 50% выявлен у 22% пациентов.

Ввиду того что исследование явилось ретроспективным, мы не оценивали ряд других нозологий, которые также могут отягощать течение ИБС (онкологические, ревматические заболевания, болезни легких и желудочно-кишечного тракта и т.д.), что является некоторым ограничением настоящей работы. Мультиморбидность, доля которой составила 70,5% в общей выборке больных с ОКС, констатировали при наличии у пациента не менее 2 фоновых патологий (АГ в анамнезе, анемия, МФА, СД, инсульт, ожирение, дисфункция почек, выявленные в период пребывания в стационаре), частота которых представлена на рисунке.

Летальность в изучаемой группе составила 4,6% (умер 51 больной), что оказалось в 2 раза ниже, чем по регистру в целом (8,8%), и обусловлено описанными дополнительными критериями включения. Через 12 и 36 мес после индекского события у 1081 пациента оценен статус жив/мертв. Годичная смертность от всех причин составила



Частота выявления мультиморбидных состояний.

10,9% (умерли 118 больных), трехлетняя — 16,9% (умерли 183 больных).

Статистическую обработку данных исследования осуществляли с помощью программ Statistica версии 8.0.360.0 («StatSoft Inc», США). Количественные данные представлены в виде среднего значения с 95% доверительным интервалом (ДИ), качественные — в виде абсолютных и относительных частот, выраженных в процентах. Две независимые группы по количественному признаку сравнивали с помощью критерия *U* Манна—Уитни или метода Колмогорова—Смирнова (более 50 наблюдений в каждой группе), 3 независимые группы и более — с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу—Уоллису. Анализ различия частот выявления признаков в независимых группах проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. Если величина ожидаемых частот в ячейках таблицы сопряженности менее 5, применяли точный критерий Фишера. С целью оценки роли определенного фактора в прогнозировании исследуемого события (признака) рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ. Для оценки предикторов мультиморбидности выбран алгоритм линейной регрессии. У каждого фактора оценивали коэффициент пропорциональности — *Exp(B)* с 95% ДИ, который указывает на степень связи с выраженностью мультиморбидного фона. Различия в сравниваемых группах считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ частот различных показателей, представленных в табл. 1, установил ряд достоверных закономерностей. С мультиморбидностью ассоциируются пожилой

возраст, женский пол, высокий риск смерти по шкале GRACE, перенесенный ранее ИМ, высокий класс острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Killip, снижение частоты проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на госпитальном этапе наблюдения и коронарного шунтирования (КШ) после выписки из стационара. Летальность и отдаленная смертность также существенно возрастали с увеличением количества фоновых заболеваний.

Несомненно, возраст является основным фактором, ассоциированным с мультиморбидностью. Таким образом, дальнейший анализ данных мы провели в различных, условно разделенных возрастных группах. В 1-ю возрастную группу вошли 164 пациента моложе 50 лет, во 2-ю — 369 больных в возрасте от 51 года до 60 лет, в 3-ю — 281 пациент в возрасте от 61 года до 70 лет, в 4-ю — 283 больных от 71 года и старше.

Анализ множества клинических, лабораторных, инструментальных факторов риска (ФР) позволил выявить (табл. 2), что с увеличением возраста снижение частоты курения в анамнезе более существенно у мультиморбидных пациентов. Не выявлено достоверных различий по частоте проведения ЧКВ, коронарографии (КГ) в период пребывания пациентов с отягощенным мультиморбидным фоном и без такового, и только у мультиморбидных пациентов 4-й возрастной группы обнаружено достоверное снижение частоты выполнения КШ в течение 1-го года наблюдения. По всей видимости, это обусловлено наиболее тяжелым неоперабельным поражением коронарного русла у больных данной категории. Только у пациентов 2-й возрастной группы установлена достоверная связь мультиморбидности с отдаленной смертностью.

Таблица 1. Частота ФР, тактика лечения на госпитальном этапе и прогноз в зависимости от количества фоновых заболеваний у пациента с ОКС

Показатель	Число фоновых заболеваний						<i>p</i>
	0 (<i>n</i> =70)	1 (<i>n</i> =254)	2 (<i>n</i> =337)	3 (<i>n</i> =261)	4 (<i>n</i> =125)	5–6 (<i>n</i> =50)	
Возраст, годы	54 (52–56)	56 (55–58)	62 (60–63)	67 (66–68)	67 (65–68)	68 (66–71)	0,00001
Оценка по шкале GRACE (летальность), баллы	129 (123–135)	123 (120–126)	136 (133–139)	149 (144–154)	148 (142–155)	154 (144–165)	0,00001
Женщины, %	17,1	15,0	28,5	45,2	59,2	68	0,00001 $\chi^2=130,4$
Перенесенный ранее ИМ, %	17,1	21,6	19,6	34,5	35,2	48	0,00001 $\chi^2=39,7$
ОСН II–IV по Killip, %	8,6	9,8	12,2	26,1	25,6	28	0,00001 $\chi^2=44,4$
КГ в стационаре, %	92,9	93,3	86,1	72	71,2	58	0,00001 $\chi^2=77,8$
ЧКВ в стационаре, %	62,9	68,5	62	42,2	46,4	32	0,00001 $\chi^2=59,0$
КШ после выписки, %	25,5	18,9	15,8	9,1	8,5	12,1	0,009 $\chi^2=15,4$
Трехсосудистое поражение КА, %	36,5	31,9	35,4	41	56,3	75,9	0,00001 $\chi^2=34,5$
Летальность, %	0	1,6	3,3	7,7	7,2	14	0,00001 $\chi^2=56,7$
Годичная летальность, %	0	3,6	10,2	15,2	16,1	32	0,00001 $\chi^2=53,1$
Трехлетняя летальность, %	5,9	8,5	14,9	23	23,4	40	0,00001 $\chi^2=48,6$

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: ФР — факторы риска; ОСН — острая сердечная недостаточность; КГ — коронарография; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; КШ — коронарное шунтирование; КА — коронарные артерии.

Таблица 2. Оценка различных ФР, стратегии лечения и прогноза в зависимости от наличия/отсутствия мультиморбидности

Параметр	Возрастная группа							
	1-я (моложе 50 лет)		2-я (51 год—60 лет)		3-я (61 год—70 лет)		4 (71 года и старше)	
	мультиморбидность							
	— (n=92)	+ (n=72)	— (n=150)	+ (n=219)	— (n=59)	+ (n=222)	— (n=23)	+ (n=260)
ЧКВ, %	80,4	79,2	63,3	58,4	67,8	58,1	39,1	30,4
КГ, %	97,8	94,4	96	94,5	93,2	92,8	56,5	44,2
Курение, %	81,5	70,8	63,3	51,6	59,3	36,5	43,5	20,4
	$p>0,05$		$p=0,025$ $\chi^2=4,98$		$p=0,001$ $\chi^2=10,03$		$p=0,01$ $\chi^2=6,51$	
КШ в течение 1-го года, %	23,2	17,9	21,7	19,8	19,6	15,7	16,7	3,1
	$p>0,05$		$p>0,05$		$p>0,05$		$p=0,02$ $\chi^2=5,29$	
Летальность, %	0	2,8	0	3,7	3,4	4,5	8,7	10,4
Годичная летальность, %	0	2,8	2	9,7	5,3	10,5	14,3	24,4
	$p>0,05$		$p=0,003$ $\chi^2=8,36$		$p>0,05$		$p>0,05$	
Трехлетняя летальность, %	0	4,2	8,2	15,3	14	18,2	23,8	31,8
	$p>0,05$		$p=0,043$ $\chi^2=4,08$		$p>0,05$		$p>0,05$	

Таблица 3. Связь мультиморбидности (зависимая переменная) с возрастом, полом, ЧКВ, госпитальным прогнозом в логистической регрессии

Параметр	В	Среднеквадратичная ошибка	Статистика Валда	p	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
						нижняя граница	верхняя граница
Пол	0,940	0,181	26,857	0,0001	2,559	1,794	3,652
Возраст	0,733	0,082	79,026	0,0001	2,081	1,770	2,446
ЧКВ	-0,216	0,154	1,969	0,161	0,806	0,597	1,089
Летальность	1,226	0,547	5,016	0,025	3,408	1,165	9,966
Константа	-1,801	0,399	20,360	0,0001	0,165		

Примечание. Здесь и в табл. 4 и 5: константа показывает, какова будет величина зависимой переменной, если все независимые переменные будут равны нулю.

Таблица 4. Связь мультиморбидности (зависимая переменная) с возрастом, полом, ЧКВ, годичной летальностью от всех причин в логистической регрессии

Параметр	В	Среднеквадратичная ошибка	Статистика Валда	p	Exp (В)	95% ДИ для Exp(В)	
						нижняя граница	верхняя граница
Пол	0,961	0,184	27,337	0,0001	2,616	1,824	3,751
Возраст	0,716	0,084	72,246	0,0001	2,046	1,735	2,413
ЧКВ	-0,202	0,157	1,656	0,198	0,817	0,601	1,111
Годичная летальность	1,263	0,369	11,687	0,001	3,536	1,714	7,293
Константа	-3,100	0,565	30,149	0,0001	0,045		

Причем эта связь более выражена для годичной смертности (ОШ 5,2; 95% ДИ от 1,5 до 17,6), чем для трехлетней (ОШ 2,0; 95% ДИ от 1,01 до 4,07).

Для дальнейшего многофакторного анализа применили логистическую регрессию, которая позволила установить, что связь летальности с мультиморбидностью более мощная, чем с возрастом, полом или проведением ЧКВ (табл. 3).

При анализе долгосрочного прогноза (табл. 4, 5) многофакторный анализ установил, что мультиморбидность в большей степени ассоциирована с годичной, а не с трехлетней, летальностью. В последнем случае пол и возраст оказались связаны с мультиморбидностью сильнее, чем трехлетняя смертность.

В табл. 6 представлены краткосрочные и долгосрочные результаты выживаемости у пациентов в зависимости от мультиморбидности и первичной (на госпитальном этапе) тактики лечения.

Так, снижение относительного риска (Relative Risk Reduction — RRR) смерти при проведении ЧКВ наиболее выражено у пациентов без мультиморбидности, но только в отношении годового прогноза, тогда как у больных с отягощенным мультиморбидным фоном проведение ЧКВ на госпитальном этапе улучшало как годичный, так и трехлетний прогноз.

Мы также проанализировали данные 275 мультиморбидных пациентов, которым проводили КГ в стационаре, но ввиду многососудистого поражения ЧКВ не выполня-

Таблица 5. Связь мультиморбидности (зависимая переменная) с возрастом, полом, ЧКВ и трехлетней смертностью от всех причин в логистической регрессии

Параметр	В	Среднеквадратичная ошибка	Статистика Валда	p	Exp (В)	95% ДИ для Exp(В)	
						нижняя граница	верхняя граница
Пол	0,954	0,184	26,907	0,0001	2,597	1,811	3,725
Возраст	0,720	0,085	72,484	0,0001	2,055	1,741	2,425
ЧКВ	-0,210	0,157	1,791	0,181	0,811	0,596	1,102
Трехлетняя летальность	0,663	0,244	7,393	0,007	1,940	1,203	3,129
Константа	-2,490	0,491	25,745	0,0001	0,083		

Таблица 6. Смертность в зависимости от тактики лечения на госпитальном этапе и мультиморбидности

Параметр	Пациенты без мультиморбидности		Пациенты с мультиморбидностью		p
	ЧКВ – n=106 (1)	ЧКВ + n=218 (2)	ЧКВ – n=380 (3)	ЧКВ + n=393 (4)	
Летальность	3,8	0	7,1	5,1	p>0,05
Годичная летальность	6,0	1,4	20,3	8,4	p ₁₋₂ =0,02; $\chi^2=5,2$ p ₃₋₄ =0,0001; $\chi^2=21,9$
Трехлетняя летальность	10,0	6,7	28,3	13,3	p ₁₋₂ =0,36; $\chi^2=0,85$ p ₃₋₄ =0,0001; $\chi^2=26,2$
		RRR=0,43	RRR=1,13		

Примечание. RRR (Relative Risk Reduction — снижение относительного риска.

лось. Через год у 38 из этих больных проведена операция КШ, которая в течение последующих 2 лет ассоциировалась со снижением летальности в 2,7 раза (с 21,1 до 7,8%; RRR=1,67; p=0,055; $\chi^2=3,67$).

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что мультиморбидность при ОКС встречается в $\frac{2}{3}$ случаев и ассоциируется с многочисленными ФР развития ССО. Одно- и многофакторный анализ позволил установить, что мультиморбидность в большей степени отягощает среднесрочный (годовой) прогноз, чем госпитальный или трехлетний. Мультиморбидность ассоциируется со снижением частоты проведения ЧКВ и КШ; при этом, как показано ранее, хирургическая реваскуляризация значительно улучшает прогноз у пациентов этой категории.

Обсуждение

В настоящем ретроспективном регистровом исследовании среди пациентов с ОКС мультиморбидность регистрировалась у 70,5%. Данные литературы по частоте выявления мультиморбидности противоречивы. В общей популяции частота выявления 3 заболеваний и более составила более 50% [4, 5]. По данным D. McManus и соавт. [13], больные ИМ имеют 1, 2, 3, 4 и более заболеваний в 35, 25, 12 и 5% случаев соответственно (оценивались фибрилляция предсердий, АГ, хроническая сердечная недостаточность, СД). В США 39% больных ИБС имеют до 2 сопутствующих заболевания, 25% — 3—4 заболевания, 36% — 5 заболеваний и более [14]. Согласно данным S. Canivell и соавт. [15], частота выявления 2 «не сердечно-сосудистых болезней» и более у пациентов с ОКС была значительно ниже — 2,6%. Другие исследователи, напротив, анализировали «кардиометаболическую» мультиморбидность (2 или более из следующих: СД, ИМ, инсульт). В анализ вошли данные 689 300 человек, из которых всего у 1,1% имелось 2 заболевания и более [16]. Столь выра-

женные различия, вероятнее всего, обусловлены количеством оцениваемых нозологий, критериями их установления, а также основными характеристиками обследуемых групп (половой состав, возраст, общепопуляционное обследование или больные с «исследуемым» заболеванием).

Мультиморбидный профиль, характерный для больных с ОКС, полученный в настоящем исследовании, не отличался от такового в доступной литературе [13, 17, 18]. Так, у больных с ОКС в приведенном исследовании частота выявления АГ составила 85,3%, дисфункции почек — 34,5%, ожирения — 34%, МФА — 22,1%, анемии — 20,2%, СД — 18,6%, инсульта — 10,5%. В отличие от исследований других авторов мы не включили в оценку мультиморбидности липидный состав крови, так как при ИМ он зачастую не отражает истинный хронический характер дислипидемии [19].

Согласно собственным данным и данным литературы, мультиморбидность ассоциируется не только с пожилым возрастом [20], но и с женским полом [17, 18]. Тем не менее имеются данные об отсутствии связи мультиморбидности с полом [21].

Нами показано неблагоприятное значение мультиморбидности для госпитального и отдаленного прогнозов. Это согласуется с данными многих крупных исследований, причем, как и в настоящем исследовании, эта связь усиливалась с увеличением количества составляющих мультиморбидного фона [13, 22, 23].

Особое внимание следует обратить на проблему реваскуляризации у мультиморбидных больных с ОКС. С одной стороны, в нашем исследовании показано, что мультиморбидность ассоциируется со снижением частоты проведения ЧКВ на госпитальном этапе и КШ после выписки из стационара. Это согласуется с данными многих исследователей [17, 24]. С другой стороны, нами выявлено, что именно у мультиморбидных больных с ОКС реваскуляризация значительно улучшает прогноз. В литературе найдены данные об улучшении прогноза после рева-

скуляризации у пациентов старшего возраста [25] и больных с отдельными нозологиями [26, 27]. Сравнения эффективности реваскуляризации и консервативной терапии у мультиморбидных пациентов в доступной литературе не найдено.

Ограничением нашего исследования может являться неполный спектр оцениваемой сопутствующей патологии. Однако имеются данные, что для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями болезни желудочно-кишечного тракта, депрессия, болезнь Альцгеймера, различные онкологические заболевания, гипотиреоз не вошли в число 10 наиболее распространенных, сопутствующих ИБС, тогда как артриты (остеоартроз и ревматоидный артрит) имелись у 40,6% больных ИБС [28]. Следует с осторожностью относиться и к результатам госпитального этапа наблюдения. Так как отбор больных проводился исходя из полноты проведенного исследования, летальность в исходной выборке была в 2 раза выше, чем в анализируемой группе.

При этом, несмотря на описанные ограничения, следует сделать вывод о важной прогностической роли выявления мультиморбидности, о более частом предпочтении консервативной стратегии лечения при мультиморбидности, что имеет существенное значение для

разработки более эффективной тактики лечения таких больных.

Заключение

Мультиморбидность при остром коронарном синдроме встречается в $\frac{2}{3}$ случаев и ассоциируется со многими факторами риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца. Мультиморбидность значительно отягощает как госпитальный, так и долгосрочный прогнозы. Несмотря на ассоциацию мультиморбидности со снижением частоты проведения как чрескожного коронарного вмешательства, так и коронарного шунтирования, реваскуляризация миокарда в разные сроки может оказывать позитивное влияние на прогноз у пациентов этой категории. Приведенные данные позволяют сделать вывод не только о необходимости повышения возможности проведения хирургической реваскуляризации вне зависимости от наличия фоновых и сопутствующих заболеваний, но и об объективной потребности в более эффективной диспансеризации мультиморбидных пациентов на амбулаторном этапе для формирования статуса длительной компенсации составляющих мультиморбидности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нургазизова А.К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность». *Казанский медицинский журнал*. 2014;95(2):292–296. [Nurgazizova AK. The origin, development and current concepts of «comorbidity» and «polymorbidity». *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2014;95(2):292–296. (In Russ.)].
2. Boyd CM, Fortin M. Future of multimorbidity research: How should understanding of multimorbidity inform health system design? *Public Health Reviews*. 2011;32(2):451–474.
3. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания — актуальная проблема клинической медицины. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(1):7–12. [Shirinskii VS, Shirinskii IV. Comorbid diseases as an important problem of clinical medicine. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2014;29(1):7–12. (In Russ.)].
4. Mokraoui NM, Haggerty J, Almirall J, Fortin M. Prevalence of self-reported multimorbidity in the general population and in primary care practices: a cross-sectional study. *BMC Research Notes*. 2016;9:314. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2121-4>
5. Buttorff C, Ruder T, Bauman Multiple M. *Chronic Conditions in the United States*. Santa Monica, Calif: RAND Corporation; 2017.
6. Salive ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiologic Reviews*. 2013;35:75–83.
7. Kingston A, Robinson L, Booth H, Knapp M, Jaggerfor C. Projections of multi-morbidity in the older population in England to 2035: estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSIm) model. *Age Ageing*. 2018;0:1–7. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx201>
8. Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global perspective on acute coronary syndrome: a burden on the young and poor. *Circulation Reserch*. 2014;114(12):1959–1975. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302782>
9. Boyd CM, McNabney MK, Brandt N, Correa-de-Araujo R, Daniel M, Epplin J, Fried TR, Goldstein MK, Holmes HM, Ritchie CS, Shega JW. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians. American Geriatrics Society expert panel on the care of older adults with multimorbidity. *JAGS*. 2012;60(10):1–25. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x>
10. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: «to whom do the results of this trial apply?» *Lancet*. 2005;365:82–93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17670-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17670-8)
11. Хохлова Ю. Коморбидный статус при остром коронарном синдроме. *Врач*. 2015;3:19–22. [Hohlova Yu. Comorbid status in acute coronary syndrome. *Vrach*. 2015;3:19–22. (In Russ.)].
12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(9):604–612.
13. McManus DD, Nguyen HL, Saczynski JS, Tisminetzky M, Bourell P, Goldberg RJ. Multiple cardiovascular comorbidities and acute myocardial infarction: temporal trends (1990–2007) and impact on death rates at 30 days and 1 year. *Clinical Epidemiology*. 2012;4:115–123. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S30883>
14. *Centers for Medicare and Medicaid Services*. Chronic Conditions among Medicare Beneficiaries, Chartbook, 2012 Edition. Baltimore, MD: CMS; 2012.
15. Canivell S, Muller O, Gencer B, Heg D, Klingenberg R, Raebler L, Carballo D, Matter CM, Luescher TF, Windecker S, Mach F, Rodondi N, Nanchen D. Impact of non-cardiovascular multimorbidity after acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2017;38(1):ehx502.2191. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.2191>
16. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*. 2015;314(1):52–60. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7008>
17. Chen HY, Saczynski JS, McManus DD, Lessard D, Yarzelski J, Lapane KL, Gore JM, Robert Goldberg J. The impact of cardiac and noncardiac comorbidities on the short-term outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Clinical Epidemiology*. 2013;5:439–448. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S49485>
18. Tisminetzky M, Gurwitz J, McManus DD, Saczynski JS, Erskine N, Waring ME, Anatchkova M, Awad H, Parish DC, Lessard D, Kiefe C, Goldberg R. Multiple Chronic Conditions and Psychosocial Limitations in a Contemporary Cohort of Patients Hospitalized with an Acute Coronary Syndrome. *American Journal of Medicine*. 2016;129(6):608–614. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.11.029>
19. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. Serial measurement of lipid profile and inflammatory markers in patients with acute myocardial infarction. *Experimental and Clinical Sciences Journal*. 2015;14:517–526. <https://doi.org/10.17179/excli2014-671>
20. Барбараш О.Л., Семенов В.Ю., Самородская И.В., Евсеева М.В., Рожков Н.А., Сумин А.Н., Барбараш Л.С. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. *Русский кардиологический журнал*. 2015;3:19–22. [Barbarash O.L., Semenov V.Yu., Samorodskaya I.V., Evseeva M.V., Rozhkov N.A., Sumin A.N., Barbarash L.S. Comorbid pathology in patients with ischemic heart disease during coronary bypass surgery: experience of two cardiac surgery centers. *Russian Cardiology Journal*. 2015;3:19–22. (In Russ.)].

- ческий журнал. 2017;3(143):6-13. [Barbarash OL, Semjonov VYu, Samorodskaya IV, Evseeva MV, Rozhkov NA, Sumin AN, Barbarash LS. Comorbidity in coronary heart disease patients undergoing bypass grafting: an experience of two surgery centers. *Russkii kardiologicheskii zhurnal*. 2017;3(143):6-13. (In Russ.)].
21. Rizza A, Kaplan V, Senn O, Rosemann T, Bhend H, Tandjung R, FIRE study group. Age- and gender-related prevalence of multimorbidity in primary care: the Swiss FIRE project. *BMC Family Practice*. 2012;13:113. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-13-113>
 22. Radovanovic D, Seifert B, Urban P, Eberli FR, Rickli H, Bertel O, Puhan MA, Erne P. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalized with acute coronary syndrome. *Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002–2012*. *Heart*. 2014;100:288-294. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304588>
 23. Glynn LG, Buckley B, Reddan D, Newell J, Hinde J, Dinneen SF, Murphy AW. Multimorbidity and risk among patients with established cardiovascular disease: a cohort study. *British Journal of General Practice*. 2008;58(552): 488-494. <https://doi.org/10.3399/bjgp08X319459>
 24. Felšöci M, Holická M, Pařenica J, Jarkovský J, Miklík R, Hořáková K, Špinar J. Why some patients with acute coronary syndrome hospitalized in a university tertiary centre do not undergo coronary angiography? Results from the AHEAD ACS registry. *Cor et Vasa*. 2014;56:369-375. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2014.05.005>
 25. Malkin CJ, Prakash R, Chew DP. The impact of increased age on outcome from a strategy of early invasive management and revascularisation in patients with acute coronary syndromes: retrospective analysis study from the ACACIA registry. *BMJ Open*. 2012;2:000540. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000540>
 26. Тепляков А.Т., Рыбальченко Е.В., Аптекарь В.Д., Крылов А.Л., Карпов Р.С. Рецидивы стенокардии после стентирования коронарных артерий: влияние дислипидемии. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2006;26(1):13-18. [Terljakov AT, Rybal'chenko EV, Aptekar' VD, Krylov AL, Karpov RS. Recurrent angina pectoris after stricture formation of coronary arteries: influence of dyslipidemia. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2006;26(1):13-18. (In Russ.)].
 27. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L; FIR Collaboration. Long-Term Outcome of a Routine Versus Selective Invasive Strategy in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *JACC*. 2010;55:2435-2445. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.007>
 28. Arnett DK, Goodman RA, Halperin JL, Anderson JL, Parekh AK, Zoghbi WA. AHA/ACC/HHS Strategies to enhance application of clinical practice guidelines in patients with cardiovascular disease and comorbid conditions. *JACC*. 2014;64(17):1851-1856. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.012>

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin201813266>

Факторы, влияющие на досуточную летальность при инфаркте миокарда

В.Э. ОЛЕЙНИКОВ¹, Е.А. ШИГОТАРОВА², С.В. ЕВСТИГНЕЕВ², М.В. КРАСНОВ², Ю.А. БАРМЕНКОВА¹

¹ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет. Медицинский институт» Минобрнауки России, Пенза, Россия; ²ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» Минздрава Пензенской области, Пенза, Россия

Цель исследования. Оценка качества оказания медицинской помощи в Пензенской области в клинических случаях острого коронарного синдрома (ОКС), завершившихся летальным исходом до суток пребывания в стационаре. **Материал и методы.** В Пензенском государственном университете разработан локальный регистр «Досуточная летальность при ОКС в Пензенской области», который был внедрен в работу всех подразделений, оказывающих помощь при ОКС. В регистр сплошным методом включались данные больных, госпитализированных за 12 мес 2016—2017 гг., умерших в 1-е сутки пребывания в стационаре и направленных на патолого-анатомическое исследование с диагнозами нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда (ИМ), острого повторного ИМ. Основные показатели регистра заполнялись в течение суток с момента наступления летального исхода, данные патолого-анатомического исследования и анализа причин наступления летального исхода — в течение 30 дней. **Результаты.** Проанализированы данные 91 пациента. Средний возраст был 76±11 лет; преобладали лица пожилого и старческого возраста (86,8%), 41 (45,1%) мужчина, 50 (54,9%) женщины. Доля пациентов трудоспособного возраста 13,2%. Превалировали больные с установленным при поступлении диагнозом ИМ — 84 (92,3%), из них с подъемом сегмента ST (ИМпST) — 54,9%, без подъема сегмента ST — 9,9%, повторных ИМ — 4,4%. Средний срок от момента начала заболевания до госпитализации составил 17,9 (3; 25) ч. У 84,6% больных при поступлении имелись признаки острой сердечной недостаточности (класс Killip ≥2), 56 пациентов доставлены в состоянии кардиогенного шока. Среди пациентов с ИМпST тромболитическую терапию из-за позднего обращения за медицинской помощью получили только 56%; 26 (52%) пациентов с ИМпST проходили лечение в стационаре, имеющем возможность интервенционного лечения, однако стентирование выполнено 2 пациентам. Нарушений протокола лечебно-диагностических мероприятий при ОКС не выявлено. Патолого-анатомическое исследование проведено в 78% случаев, в 3 случаях выявлено расхождение диагнозов. **Заключение.** Основные факторы, оказавшие влияние на показатель досуточной летальности, — позднее обращение за медицинской помощью, не позволяющее в полном объеме использовать имеющиеся возможности фармакоинвазивной терапии, пожилой возраст больного и тяжесть состояния на момент обращения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, летальность, досуточная летальность.

Factors affecting the daily mortality in myocardial infarction

V.E. OLEYNIKOV¹, E.A. SHIGOTAROVA², S.V. EVSTIGNEEVA², M.V. KRASNOV², YU.A. BARMENKOVA¹

¹Penza State University, Medical Institute, Therapy Department — 3, Lermontov street, Penza, Russia, 440026; ²Penza Regional Clinical hospital n.a. N.N. Burdenko — 28, Lermontov street, Penza, Russia, 440026.

Aim. To assess the quality of medical care in the Penza region in acute coronary syndrome (ACS) clinical cases with fatal outcome up to the 24-hours of in hospital stay. **Materials and methods.** A local register «The daily mortality rate in ACS in the Penza region» has been developed in Penza State University and implemented in practice of all units dealing with ACS. The Register consisted of the patients who were hospitalized during 12 months of 2016—2017 years, died in the first day of their stay in the hospital and were sent to a pathoanatomical study with diagnoses: unstable angina, acute myocardial infarction (MI), acute repeated MI. The main register indicators have been filled within 24 hours from the death coming, the data of pathoanatomical research and analysis of the fatal outcome causes — within 30 days. **Results.** The data of 91 patients were analyzed. The average age was 76 ± 11 years, elderly people (86.8%) prevailed, two of them were older than 90 years old. The proportion of patients of working age is 13.2%. The prevalence of patients with myocardial infarction was 84 (92.3%), STEMI was registered in 54.9%, NSTEMI 9.9%, repeated MI 4.4% of cases. The average time from the disease onset to hospitalization was 17.9 (3.25) h. In 84.6% of patients there were signs of acute heart failure (class Killip ≥2) on admission, cardiogenic shock developed in 56 patients. Among patients with STEMI, only 56% of them have received thrombolytic therapy due to late presentation. 26 patients (52%) with STEMI have been treated in a hospital with available PCI, however, stenting has been performed in 2 patients. Protocol deviations of the medical and diagnostic measures in ACS have not been revealed. A pathological study was conducted in 78% of cases, a diagnosis discrepancies have been found in 3 cases. **Conclusion.** The main factors that influenced the indicator of daily mortality are the late first medical contact, that does not allow to fully use the available capabilities of pharmacoinvasive therapy, the patient age and the condition severity at the moment of first medical contact.

Keywords: myocardial infarction, lethality, daily mortality.

Острый коронарный синдром (ОКС) — важная причина смерти больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которая создает существенную экономическую и ресурсную нагрузку на систему здравоохранения. В Рос-

сии ежегодно регистрируется около 520 тыс. случаев ОКС, из них 36,4% составляет инфаркт миокарда (ИМ) и 63,6% — нестабильную стенокардию (НС). Ежегодный экономический ущерб от ОКС в России достигает 74 млрд рублей — около 0,2% ВВП [1].

© Коллектив авторов, 2018

Сведения об авторах:

Олейников Валентин Эливич — д.м.н., проф., заведующий кафедрой терапии медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»; e-mail: v.oleynikof@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7463-9259>

Шиготарова Екатерина Андреевна — к.м.н., врач-кардиолог отделения кардиологии с ПРИТ ГБУЗ «ПОКБ им. Н.Н. Бурденко»; e-mail: shigotarova@yahoo.com

Евстигнеев Сергей Валентинович — к.м.н., заведующий отделом контроля качества, безопасности медицинской деятельности и внутреннего аудита; e-mail: svevst@mail.ru

Краснов Михаил Викторович, руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «ПОКБ им. Н.Н. Бурденко»; e-mail: krasnoff.m@yandex.ru

Барменкова Юлия Андреевна — сотрудник кафедры терапии медицинского института ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет»; e-mail: yulenska.gsk@gmail.com

Автор, ответственный за переписку:

Олейников Валентин Эливич — д.м.н., проф., заведующий кафедрой терапии ПГУ МИ; 440026, Пенза, ул. Лермонтова, д. 3; тел.: +7(8412)54-8229; e-mail: v.oleynikof@gmail.com

Хотя внедрение современных методов реваскуляризации позволило значительно сократить число неблагоприятных исходов при ОКС, наибольший вклад в показатели смертности по-прежнему вносит ИМ. Смертность от ИМ в Российской Федерации почти в 2 раза превышает аналогичный показатель в странах Европы (13,2% против 6,7%). Ежегодно от ИМ в России умирают более 60 тыс. человек, из них 16,9% лица трудоспособного возраста [1].

Следует отметить, что, несмотря на отлаженную систему маршрутизации больных с ОКС, смертность от ИМ в Пензенской области выше, чем в целом по стране, и в 2016 г. составила 18,8%; при этом около 2% пациентов умерли на догоспитальном этапе. Настораживающей является тенденция к увеличению числа неблагоприятных исходов и в 2017 г.

Решение проблемы высокой смертности при ОКС в регионе невозможно без систематизации и тщательного анализа факторов, оказывающих воздействие на исход заболевания, основными из которых являются качество оказания медицинской помощи, начиная с первого контакта с медицинским работником и заканчивая применением специализированных методов лечения, в том числе интервенционных.

В настоящее время важным статистическим индикативом, косвенно характеризующим качество оказания медицинской помощи, является досуточная летальность [2], которая определяется как отношение числа умерших в стационаре в первые 24 ч пребывания к общему числу умерших из числа госпитализированных больных с данной нозологией.

С целью оценки качества оказания медицинской помощи в клинических случаях ОКС, завершившихся летальным исходом до суток пребывания в стационаре, на кафедре терапии медицинского института ПГУ был разработан локальный регистр «Досуточная летальность при ОКС в Пензенской области» [3, 4].

Материал и методы

Регистр был внедрен в работу всех 6 первичных сосудистых отделений (ПСО) и регионального сосудистого центра (РСЦ) Пензенской области. Единственным стационаром, имевшим возможность проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), являлся РСЦ. В регистр сплошным методом включались все больные, госпитализированные за 12 мес (с июня 2016 г. по июнь 2017 г.), умершие в 1-е сутки пребывания в стационаре и направленные на патолого-анатомическое исследование с основными диагнозами: нестабильная стенокардия, острый ИМ, острый повторный ИМ. Всего анализировались 44 показателя, в том числе сроки обращения за ме-

дицинской помощью и время госпитализации; оценка тяжести состояния при поступлении; наличие осложнений основного заболевания; объем лечебно-диагностических мероприятий на догоспитальном этапе и в стационаре; сопутствующая патология и ряд других показателей; сопоставление клинического и патолого-анатомического диагноза (**см. рисунок**). Основные показатели регистра заполнялись в течение суток с момента наступления летального исхода, данные патолого-анатомического исследования и анализа причин наступления летального исхода — в течение 30 дней. Данные по защищенному каналу связи передавались на кафедру терапии.

При статистической обработке полученных данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», США). При нормальном распределении признака результаты представлены в виде $M \pm SD$. Если распределение носило ассиметричный характер, то значения представлены медианой с интерквартильным размахом (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). В качестве порогового уровня статистической значимости принято $p < 0,05$.

Результаты

В регистр были включены 99 больных; 8 пациентов, находившихся на лечении в ПСО, исключены из анализа в связи с погрешностями заполнения регистра, делающими невозможным корректную интерпретацию данных. Общая характеристика больных представлена в **табл. 1**.

Средний возраст больных составил 76 ± 11 лет; преобладали лица пожилого и старческого возраста — 79 (86,8%), из них 2 старше 90 лет. Доля лиц трудоспособного возраста составила 13,2%.

Большинство пациентов имели отягощенный медицинский анамнез: 67% состояли на диспансерном учете по поводу ишемической болезни сердца; 84,6% ранее наблюдались по поводу гипертонической болезни, 17,6% — по поводу сахарного диабета 2-го типа, 3 больных имели в анамнезе хроническую обструктивную болезнь легких и 1 пациент — злокачественное новообразование.

Превалировали лица с установленным при поступлении диагнозом ИМ — 84 (92,3%), из них с подъемом сегмента *ST* 59,5%, без подъема сегмента *ST* 10,7%, без указания на положение сегмента *ST* относительно изолинии 25%, с повторным ИМ 4,9%. Средний срок от момента начала заболевания до госпитализации составил 17,9 (3; 25) ч.

У 84,6% больных на момент поступления имелись признаки острой сердечной недостаточности (класс Killip ≥ 2), причем 56 пациентов доставлены в состоянии кардиогенного шока, в ряде случаев сопровождавшегося отеком легких и/или нарушениями ритма и проводимости.

№	Ф.И.О. умершего от ОКС	Пол	Год рождения	Возраст	ЛПУ	Номер истории болезни	Диагноз при поступлении	Дата госпитализации	Дата смерти	Время, проведенное в стационаре, ч	Время от начала заболевания до поступления в ЛПУ, ч	Посмертный диагноз
Тяжесть состояния пациента												
Код МКБ по МКБ	Непосредственная причина смерти по посмертному эпикризу	Состояние при поступлении	Кардиогенный шок	Отек легких	Нарушения ритма и проводимости	ЭКГ	ТЛФ по показаниям	Деагреганты	Наркотические анальгетики	Бета-блокаторы	Антикоагулянты	
Госпитальный этап (объем лечения)												
Госпитальный этап (диагностика)												
ТЛТ по показаниям/Деагреганты ЧКВ	Наркотические анальгетики	Бета-блокаторы	Антикоагулянты	ЭКГ	Тропонин, КФК-МВ	Гипертоническая болезнь	ИБС в анамнезе	СД	ХОБЛ	Онкология		
Данные патологоанатомического исследования												
КИЛИ												
Тяжесть состояния по шкале GRACE			Патолого-анатомический диагноз			Основная причина смерти	Сопутствующие заболевания	Код МКБ по МКБ	Совпадение диагнозов	Предотвратимость летального исхода	Заключение ЛЮК	

Регистр «Абсолютная летальность при ОКС в Пензенской области».

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов (n=91)

Показатель	Значение	
	абс. число	%
Средний возраст, годы	76±11	
Мужчины/женщины	41/50	45,1/54,9
Уровень стационара:		
региональный сосудистый центр	27	29,7
первичное сосудистое отделение	64	70,3
Диагноз при поступлении:		
ИМ с подъемом сегмента ST	50	54,9
ИМ без подъема сегмента ST	9	9,9
ИМ без указания на положение сегмента ST относительно изолинии	21	23,1
повторный ИМ	4	4,4
стенокардия напряжения	2	2,2
тромбоэмболия легочной артерии	2	2,2
острое нарушение мозгового кровообращения	2	2,2
острый панкреатит	1	1,1
Тяжесть состояния при поступлении:		
удовлетворительное	1	1,1
средней тяжести	1	1,1
тяжелое	56	61,5
крайне тяжелое	28	30,8
агональное	5	5,5
Осложнения при поступлении:		
КШ	24	26,4
нарушения ритма и проводимости	17	18,6
отек легких	4	4,4
КШ с нарушениями ритма и проводимости	18	19,8
КШ и отек легких	9	9,9
КШ с отеком легких и нарушениями ритма	5	5,5
без осложнений	14	15,4
Сопутствующая патология:		
предшествующая ишемическая болезнь сердца	61	67
предшествующая гипертоническая болезнь	77	84,6
предшествующий сахарный диабет	16	17,6
предшествующая хроническая обструктивная болезнь легких	3	3,3
онкологические заболевания	1	1,1

Примечание. ИМ — инфаркт миокарда; КШ — кардиогенный шок.

Среди пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) тромболитическую терапию (ТЛТ) получили 56% — 17 пациентов на догоспитальном этапе и 11 в стационаре (табл. 2), что превышает целевой показатель на 2017 г. как по Пензенской области (20% случаев), так и в целом по Российской Федерации (30% больных ИМпST). Остальным пациентам ТЛТ не проводилась в связи с поздним обращением за медицинской помощью и/или наличием у них противопоказаний к ТЛТ — ранее перенесенным геморрагическим инсультом, язвенной болезнью желудка в стадии обострения, деменцией.

Лечение в РСЦ прошли 26 (52%) пациентов с ИМпST, из них 22 госпитализированы напрямую, 4 переведены из ПСО. Время от начала заболевания до поступления в РСЦ составило 12,2±3,8 ч. ЧКВ проведено только 2 больным. В обоих случаях ЧКВ было «спасительным» и выполнялось после неэффективной ТЛТ. Остальным пациентам интервенционное вмешательство не было показано в связи с длительным сроком от момента начала заболевания, не проведено из-за кратковременности пре-

бывания в стационаре (доставка в агональном состоянии) или по причине отказа от интервенционного лечения.

Следует учитывать, что у 29,4% пациентов с ИМ в связи с погрешностями заполнения регистра не установлено положение сегмента ST относительно изолинии, что, несомненно, значительно затрудняет последующий анализ качества оказания медицинской помощи. Однако все эти пациенты госпитализированы в ПСО, не имеющие возможности проведения ЧКВ, а медиана времени от начала ангинозного приступа до поступления в стационар составила 17,5 ч (1—3-й квартили распределения — 6—25 ч), когда проведение ТЛТ нецелесообразно.

Кратковременность нахождения в стационаре и тяжесть состояния при поступлении могут приводить к ошибкам в установлении диагноза и при оказании медицинской помощи. Поэтому для верификации диагноза важнейшее значение имеет патолого-анатомическое исследование. Несмотря на стремление к проведению аутопсий во всех случаях досуточной летальности, существующая законодательная база и религиозные традиции

Таблица 2. Объем лечебно-диагностических манипуляций на догоспитальном и стационарном этапах оказания помощи (n=91)

Показатель	Значение	
	абс. число	%
Догоспитальный этап		
ЭКГ	91	100
Тромболитическая терапия	17	18,7
гепарин	74	81,3
морфин	63	69,2
дезагреганты (клопидогрел + АСК)	78	85,7
β-адреноблокаторы	48	52,7
Госпитальный этап		
ЭКГ	89	97,8
Тропонин, КФК	84	92,3
Тромболитическая терапия	11	12,1
дезагреганты (клопидогрел + АСК)	76	83,5
морфин	45	49,5
антикоагулянты	80	87,9
β-адреноблокаторы	68	74,7
ЧКВ	2	2,2

Примечание. ЭКГ — электрокардиограмма; АСК — ацетилсалициловая кислота; КФК — креатинфосфокиназа; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

позволяют законным представителям умершего отказаться от проведения вскрытия. По данным настоящего регистра, патолого-анатомическое исследование было произведено в 78% случаев (n=71). По результатам аутопсии в 3 (3,3%) случаях выявлено расхождение диагнозов — у 2 пациентов основным диагнозом явился постинфарктный кардиосклероз, у 1 — атеросклероз; непосредственная причина смерти — острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Обсуждение

Оценивая результаты, полученные в локальном регистре «Досуточная летальность при ОКС в Пензенской области», следует отметить достаточно четкое следование национальным рекомендациям при курации больных как на догоспитальном этапе, так и в стационаре без грубых нарушений порядка оказания помощи больным данной категории.

До пересмотра национальных рекомендаций представляется целесообразным активное внедрение в практику рекомендаций по диагностике и лечению больных с ИМпST, принятых Европейским обществом кардиологов в 2017 г. (ESC-2017). Основное внимание при этом следует уделить минимизации сроков установления диагноза на догоспитальном этапе — не более 10 мин с момента первого контакта с медицинским работником. Соблюдению сроков оказания помощи будет способствовать внедрение в порядок оказания помощи больным с ОКС обязательной дистанционной передачи ЭКГ фельдшерами скорой медицинской помощи (СМП) старшим врачам или непосредственно врачам лечебно-профилактического учреждения, в которое планируется доставка пациента.

Важной задачей врача (фельдшера) СМП является выбор тактики восстановления коронарного кровотока, которая должна быть согласована с дежурным врачом-диспетчером. В ESC-2017 подчеркнута, что предпочтительной тактикой ревазуляризации является первичное ЧКВ. Ес-

ли же предполагаемое время доставки в интервенционную лабораторию превышает 2 ч от момента установления диагноза, то в течение 10 мин больному необходимо провести ТЛТ, предпочтительно болюсным введением фибринспецифичного препарата [5], которым в настоящее время является тенектеплаза. Однако в Пензенской области в качестве фибринолитика в 2016—2017 гг. наиболее часто использовалась рекомбинантная проурокиназа, которая вводится инфузионно, что не отвечает современным требованиям к быстрому тромболизису. Альтернативой проурокиназе мог бы стать отечественный тромболитический препарат фортелизин, продемонстрировавший высокую клиническую эффективность [6].

Учитывая, что в 2016—2017 гг. 57 больных умерли на догоспитальном этапе, и согласно данным регистра 33 пациента были доставлены в стационар в крайне тяжелом и агональном состоянии, остро встает вопрос об условиях их транспортировки бригадой СМП. Становится очевидной необходимость пересмотра критериев транспортабельности больных с ОКС. Еще одной проблемой являются условия транспортировки пациентов данной группы и соблюдение принятой в регионе маршрутизации [7]. Общеизвестно, что больные в критическом состоянии должны транспортироваться специализированными реанимационными бригадами. Однако на территории Пензенской области функционируют всего 5 реанимационных бригад, что зачастую затягивает время транспортировки больных с ОКС при необходимости вызова «на себя» специализированной бригады бригадами «обычных» СМП. Вероятно, необходимо вернуться к вопросу о целесообразности восстановления кардиологических бригад, врачи которых могли бы квалифицированно действовать в urgentных клинических ситуациях, часто возникающих у пациентов с ОКС.

Для оптимизации оказания помощи и определения рациональной стратегии лечения пациентам с ОКС при поступлении необходимо оценить риск по шкале Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Шкала разработана на основе данных более 11 тыс. пациентов и позволяет оценить риск смерти и развития ИМ как в стационаре, так и в течение следующего полугодия. Целесообразность применения шкалы GRACE подтверждена в исследовании GUSTO-IIb [8].

Результаты настоящего регистра наглядно продемонстрировали, что ключевым звеном комплекса мер по снижению числа неблагоприятных исходов у данной группы больных является радикальное совершенствование методов информирования населения в области симптомов и методов лечения ОКС. Огромный резерв в улучшении прогноза при ОКС лежит в своевременном обращении пациентов за медицинской помощью, которое позволит в полном объеме использовать имеющиеся возможности по проведению ревазуляризации. Важнейший аспект — соблюдение больными медицинских рекомендаций по приему препаратов для первичной и вторичной профилактики ОКС. Так, показано, что среди пациентов с ИМ, ранее принимавших статины, риск смерти в стационаре почти в 4 раза ниже, чем у больных без предшествующей терапии статинами (4% против 15,4%) [9].

В свете представленных данных показатель досуточной летальности, считающийся важным статистическим индикативом, который характеризует качество оказания медицинской помощи, не представляется высокоинформативным для оценки системы в целом. На досуточную

летальность, существенное, а в ряде случаев основное влияние оказывают такие малоуправляемые или не модифицируемые факторы, как своевременность обращения за медицинской помощью, возраст больного и тяжесть состояния на момент первого контакта с медицинским работником. По нашему мнению, альтернативными показа-

телями могут служить 30-дневная и годовая летальность у пациентов, переживших ОКС. Данные индикаторы являются интегральными и отражают качество работы в догоспитальных, стационарных и амбулаторных условиях.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011;7(2):158-166. [Kontseva AV, Kalinina AM, Koltunov IE, Oganov RG. Socio-economic damage by acute coronary syndrome in Russian Federation. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. 2011;7(2):158-166. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-2-158-166>
2. Суслин С.А. Характеристика основных показателей оценки медицинской деятельности стационарных учреждений. *Заместитель главного врача* [Электронный ресурс]. 2009;11:7. Ссылка активна на 12.01.18. Режим доступа: <http://www.zdrav.ru/articles/practice/detail.php?ID=76091> [Suslin SA. Kharakteristika osnovnykh pokazateley otsenki meditsinskoy deyatelnosti statsionarnykh uchrezhdeniy [Characteristics of the main indicators for assessing the medical activity inpatient facilities]. *Zamestitel' glavnogo vracha* [Internet]. 2009;11:7. Available from: <http://www.zdrav.ru/articles/practice/detail.php?ID=76091> (In Russ.)].
3. Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. и все участники московского регистра ОКС. Первый Московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология*. 2013;12:4-13. [Erlikh AD, Matskeplishvili ST, Gratsiansky NA, Buziashvili YuI and all the Participants of Moscow Registry of Acute Coronary Syndromes. First Moscow «Snapshot» Register of Acute Coronary Syndromes: Characteristics of Patients, Management and Outcomes During Hospitalization. *Kardiologiya*. 2013;12:4-13. (In Russ.)].
4. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лукьянов М.М., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;14:9. [Boyctov SA, Martsevich SY, Kutishenko NP, Drozdova LY, Lukyanov MM, Zagrebelyni AV, Ginzburg MI. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2013;12(1):4-9. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-1-4-9>
5. 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). *European Heart Journal*. 2017;26. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
6. Мазур Е.С., Рабинович Р.М., Мазур В.В., Кузнецова Н.С., Кудряшова Е.А., Веселов С.В., Бобков В.В., Платонов Д.Ю. Сравнительные результаты применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы и тенектеплазы при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(4):463-468. [Mazur ES, Rabinovich RM, Mazur VV, Kuznetsova NS, Kudryashova EA, Veselov SV, Bobkov VV, Platonov DY. Comparative results of recombinant non-immunogenic staphylokinase and tenecteplase use in ST-segment elevation myocardial infarction in real clinical practice. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. 2017;13(4):463-468. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-463-468>
7. Васильева Е.Ю., Плавун Н.Ф., Калинин А.И., Сапина А.И., Введенский Г.А., Лебедева А.Ю., Скрыпник Д.В., Шпектор А.В. Лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Организация работы «инфарктной сети» в Москве. *Кардиология*. 2016;12:48-53. [Vasilyeva EYu, Plavunov NF, Kalinskaya AI, Sapina AI, Vvedensky GA, Lebedeva AYU, Skrypnik DV, Shpektor AV. Treatment of Patients With Acute Myocardial Infarction With ST-Segment Elevation. Organization of the «Myocardial Infarction Network» in Moscow. *Kardiologiya*. 2016;12:48-53. (In Russ.)].
8. Paul W Armstrong, Yuling Fu, Wei-Ching Chang, Eric J Topol, Christopher B Granger, Amadeo Betriu, Frans Van de Werf, Kerry L Lee, Robert M Califf. Acute Coronary Syndromes in the GUSTO-IIb Trial. Prognostic Insights and Impact of Recurrent Ischemia. *Circulation*. 1998;98:1860-1868. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.18.1860>
9. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, French WJ. National Registry of Myocardial Infarction 4 Investigators. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *American Journal of Cardiology*. 2005;96(5):611-616. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.04.029>

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin201813272>

Эндомиокардиальный фиброз: состояние проблемы и описание клинического случая его спорадического развития у пациентки европеоидной расы

А.А. САФИУЛЛИНА, Т.М. УСКАЧ, М.А. САИДОВА, О.В. СТУКАЛОВА, И.В. ЖИРОВ, Ю.С. ЖИТНЯЯ, О.Ю. НАРУСОВ, С.Н. ТЕРЕШЕНКО

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России

В статье описан редкий клинический случай эндомиокардиального фиброза у пациентки европеоидной расы в России.

Ключевые слова: эндомиокардиальный фиброз, сердечная недостаточность, эхокардиография, магнитно-резонансная томография.

Endomyocardial fibrosis: state of the problem and description of clinical case of sporadic development in the patient of the Caucasian race

A.A. SAFIULLINA, T.M. USKACH, M.A. SAIDOVA, O.V. STUKALOVA, I.V. ZHIROV, YU.S. ZHITNAYA, O.YU. NARUSOV, S.N. TERESHCHENKO

National medical research center of cardiology MH RF

This article describes a rare clinical case of endomyocardial fibrosis in Caucasian patients in Russia.

Keywords: endomyocardial fibrosis, heart failure, echocardiography, magnetic resonance imaging.

Сведения об авторах:

Сафиуллина А.А. — к.м.н., м.н.с. Отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; тел.: +7(916)334-7972; e-mail: a_safiullina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3483-4698>

Ускач Т.М. — д.м.н., зав. отделением заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, профессор кафедры кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Саидова М.А. — д.м.н., проф., руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования Отдела новых методов диагностики ФГБУ «кардиологии» МЗ РФ

Стукалова О.В. — к.м.н., с.н.с. Отдела томографии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, доцент кафедры кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Жиров И.В. — д.м.н., в.н.с. Отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, профессор кафедры кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Житняя Ю.С. — врач УЗД научно-диспансерного отдела НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ

Нарусов О.Ю. — к.м.н., с.н.с. Отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ

Терешенко С.Н. — д.м.н., проф., первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, руководитель Отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, заведующий кафедрой кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Эндомиокардиальный фиброз (ЭМФ, болезнь Дэвиса) — идиопатическое эндемичное сердечно-сосудистое заболевание, приводящее к развитию рестриктивной кардиомиопатии и описанное впервые в 1948 г. [1]. ЭМФ чаще всего встречается в тропической Африке (Уганда, Нигерия), а также в расположенных вблизи экватора районах южной Индии, Шри-Ланки, Бразилии и Колумбии почти исключительно у представителей коренного населения [2, 3]. У пациентов европеоидной расы описаны спорадические случаи, не имеющие точной географической привязки [4]. Данные, полученные в крупных исследованиях об эпидемиологических особенностях заболевания отсутствуют.

Следует отметить, что ЭМФ чаще всего развивается у лиц, проживающих в эндемичных областях распространения этого заболевания с низким уровнем социально-экономического статуса и питанием с недостаточным содержанием белка [5]. Медиана возраста манифестации составляет от 10 до 30 лет [6], в Восточной Африке (Уганде) ЭМФ в 2 раза чаще манифестирует у женщин, в то время как в Западной Африке (Нигерии), наоборот, — у мужчин [5]. При скрининговой эхокардиографии (ЭхоКГ) у 211 (20%) пациентов случайной выборки из 1063 субъектов всех возрастных групп, не обращавшихся за специализированной медицинской помощью, выявлены специфические признаки ЭМФ [6].

Прогноз при данном заболевании неблагоприятный. В литературе приводятся данные о 75% летальности в те-

чение 2 лет от момента установления диагноза. Смертельные исходы преимущественно связаны с прогрессированием сердечной недостаточности (СН) и фатальными аритмиями [5, 6]. Есть данные, что почти 20% всех госпитализаций по причине острой декомпенсации СН в Нигерии, Экваториальной Гвинее и Уганде связаны с ЭМФ [3].

Этиология заболевания, даже спустя семь десятилетий с момента первого описания, точно не установлена. Предложено большое количество патогенных агентов как инфекционного (филярия, малярия, шистосома, токсоплазма), так и пищевого (общее недоедание, употребление в пищу корней маниоки, большого количества листьев эндемичного представителя из рода подорожник, гипомagneмия) и токсического происхождения (отравление торием, церием). В зарубежной литературе описаны единичные семейные случаи развития заболевания в тропической Африке [3]. Есть указания на связь развития ЭМФ с системой гистосовместимости человека [7].

Патогенез ЭМФ также окончательно не изучен. Выделяют 3 стадии заболевания: активная воспалительная, переходная прогрессирующая и хроническая [3]. Первая стадия характеризуется отеком миокарда, эозинофильной инфильтрацией, субэндокардиальным некрозом и васкулитом [3]. Вторая стадия проявляется развитием фибриноидных изменений, формированием тромбов в полостях сердца. Для третьей стадии заболевания характерен распространенный субэндокардиальный фиброз. Следует отметить, что предложенные стадии не являются четко ограниченными друг от друга, и их признаки зачастую определяются одновременно. Описаны 3 варианта поражения при ЭМФ: поражение правого желудочка (ПЖ) (10% случаев), левого желудочка (ЛЖ) (40%) и обоих желудочков (50% случаев) [6].

Главным диагностическим инструментом при ЭМФ является ЭхоКГ [8, 9]; предложены критерии, определяющие стадийность и степень тяжести заболевания (6 главных и 7 дополнительных). Диагноз является подтвержденным в случае выявления двух главных или одного главного и двух дополнительных эхокардиографических критериев. При этом каждый из критериев имеет также балльную оценку: их сумма позволяет определить тяжесть заболевания: легкая — менее 8 баллов, умеренная — 8—15,

тяжелая — более 15 баллов (**см. таблицу**). Большое значение в диагностике ЭМФ имеет магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием благодаря высокой разрешающей способности метода, хотя в большинстве эндемичных стран она малодоступна [10, 11]. С помощью МРТ сердца с контрастированием можно определить степень фиброза и тромбоз камер сердца. «Золотым стандартом» диагностики ЭМФ является эндомиокардиальная биопсия.

Лечение больных ЭМФ включает стандартную симптоматическую терапию СН, которая зачастую является малоэффективной [6]. Применение глюкокортикостероидных препаратов и иммунодепрессантов при ЭМФ мало изучено и описано только в виде клинических примеров с неясным исходом [11]. Возможно проведение эндокардэктомии с хирургической коррекцией атриовентрикулярных клапанов, которая улучшает качество жизни и прогноз, но сопряжена с высокой периоперационной смертностью [12, 13]. Описаны случаи трансплантации сердца у пациентов с ЭМФ [14, 15].

Приводим описание редкого клинического случая — спорадического ЭМФ в России у пациентки — представительницы европеоидной расы 42 лет, которая поступила в июне 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке (ходьба до 10 м), в покое, в горизонтальном положении тела, на увеличение массы тела, объема живота, отеки нижних конечностей, учащенное сердцебиение.

Из анамнеза известно, что пациентка считает себя больной в течение 2 мес, когда появилась и стала нарастать одышка при физической нагрузке, увеличилась масса тела на 6 кг за 10 дней, появились отеки нижних конечностей. Амбулаторно по данным рентгенографии органов грудной клетки был установлен диагноз нижнедолевой пневмонии, проводилась антибиотикотерапия, на фоне чего улучшения состояния не отмечала. При ЭхоКГ выявлена жидкость в полости перикарда, подозрение на тромбоз в полости ЛЖ. Госпитализирована в стационар по месту жительства, где в связи с повышением давления в легочной артерии была предположена тромбоэмболия в системе легочной артерии. По данным скантинграфии легких выявлены признаки субсегментарного нарушения ре-

Критерии диагностики и оценки степени тяжести ЭМФ по данным эхокардиографии

№	Главные критерии	Баллы
1	Эндомиокардиальные бляшки толщиной более 2 мм	2
2	Тонкие (<1 мм) эндомиокардиальные пятна, определяющиеся более чем в одной стенке желудочков сердца	3
3	Облитерация верхушки ПЖ или ЛЖ	4
4	Тромбы или спонтанное контрастирование без тяжелой желудочковой дисфункции	4
5	Ретракция верхушки ПЖ (правожелудочковая апикальная выемка)	4
6	Дисфункция атриовентрикулярного клапана из-за сращения клапанного аппарата с желудочковой стенкой	1—4 (в зависимости от степени тяжести регургитации)
№	Дополнительные критерии	Баллы
1	Тонкие эндомиокардиальные пятна, ограниченные одной желудочковой стенкой	1
2	Рестриктивная структура потока через митральный или трехстворчатый клапан	2
3	Диастолическое открытие клапана легочной артерии	2
4	Диффузное утолщение передней митральной створки	2
5	Дилатация предсердия при нормальном размере соответствующего желудочка	2
6	М-движение межжелудочковой перегородки и плоское движение задней стенки ЛЖ	1
7	Повышенная плотность трабекул или других внутрижелудочковых связей	1

Примечание. ПЖ — правый желудочек; ЛЖ — левый желудочек.

гионарного кровотока обоих легких. От проведения компьютерной томографии воздержались ввиду наличия у пациентки аллергии поливалентной (йод, домашняя пыль, шерсть кошек и собак, пшеница, рис). Проводилась гепаринотерапия. Пациентка была направлена в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, где при обследовании в научно-диспансерном отделении был предположен фиброз эндокарда, и больная была госпитализирована в отделение сердечной недостаточности и заболеваний миокарда.

При поступлении состояние пациентки расценено как тяжелое. При осмотре кожные покровы бледные, акроцианоз, периферические отеки голеней и стоп. В легких дыхание везикулярное, не выслушивается справа ниже угла лопатки, хрипов нет; перкуторный звук над легочными полями ясный легочный; не проводится справа ниже угла лопатки. Тоны сердца глухие, ритмичные, ритм галопа, частота сердечных сокращений (ЧСС) 110 уд/мин, артериальное давление на правой и левой руке 90/60 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах; печень выступает на 4 см из-под реберной дуги, при пальпации гладкая, безболезненная.

В анализах крови при госпитализации обращало внимание повышение уровня мозгового натрийуретического пептида до 830,2 пг/мл (при норме лаборатории 100 пг/мл), эозинофильного катионного протеина в 2,5 раза (60,4 нг/мл при норме <24 нг/мл), незначительное повышение уровня D-димера до 0,79 мкг/мл (при норме лаборатории 0,5 мкг/мл). Уровень высокочувствительного С-реактивного белка был в норме — 1,30 мг/л (норма 0,00—5,00 мг/л). Отмечалась железодефицитная анемия (снижение гемоглобина до 11,73 г/дл, снижение сывороточного железа до 4,9 мкмоль/л (норма 10—29 мкмоль/л). Других клинически значимых отклонений от нормы не выявлено.

На электрокардиограмме зарегистрирована синусовая тахикардия с ЧСС 108 уд/мин, ротация сердца по часовой стрелке, низкий вольтаж qrs в большинстве отведений (рис. 1).

По данным рентгенографии при поступлении: в правой плевральной полости выпот с верхней границей на уровне IV ребра, слева выпот не определяется. Нарушения

легочной гемодинамики не выявляются. Заключение: правосторонний гидроторакс (рис. 2, Ia, Ib).

Выполнена диагностическая плевральная пункция, при лабораторном исследовании выявлено, что плевральная жидкость является трансудатом.

При контрольном исследовании выпот справа уменьшился, остается небольшое количество выпота в наружном и заднем синусах (рис. 2, Па, Пб).

ЭхоКГ проводили на ультразвуковой системе экспертного класса Vivid E 9 (GE) с использованием фазированного датчика M5Sc-D и матричного датчика 4V-D (трехмерный режим); была выполнена тканевая доплерография сердца для комплексной оценки диастолической функции желудочков (включая показатели E/A, E/E', Eml, Ems, Et). Фракция выброса (ФВ) и объемы ЛЖ рассчитывали в двухплановом сечении по формуле Симпсона. Размеры и объемы полостей сердца в дальнейшем индексировали на площадь поверхности тела и соотносили с нормативными значениями. По данным ЭхоКГ, в день поступления в клинику на фоне синусовой тахикардии с ЧСС около 110 уд/мин определялось расширение полостей предсердий (левое предсердие — ЛП 4,3 см; индекс объема ЛП 36 мл/м², площадь правого предсердия 20 см²), уменьшение размеров и объемов обоих желудочков (конечный диастолический размер ЛЖ 4,4 см; конечный систолический размер ЛЖ 2,5 см; переднезадний размер ПЖ 2,6 см; конечный диастолический объем — КДО ЛЖ 44 мл; конечный систолический объем — КСО ЛЖ 21 мл; индексированный КДО ЛЖ 26 мл/м²; индексированный КСО ЛЖ 12 мл/м²). Стенки ЛЖ и ПЖ не были утолщены, данных, подтверждающих гипертрофию миокарда, не получено (толщина межжелудочковой перегородки 0,9 см; толщина задней стенки ЛЖ 0,9 см; индекс массы миокарда ЛЖ 77 г/м²; толщина передней стенки ПЖ 0,5 см). Систолическая функция миокарда ЛЖ была относительно удовлетворительной (ФВ ЛЖ 50%). Выявлялся рестриктивный тип нарушения диастолической функции с признаками повышения давления наполнения желудочков (ЛЖ: E/A=2,2, E/E'=16, Eml=3 см/с, Ems=4 см/с; ПЖ: E/A=2,1, E/E'=12; Et=6 см/с). Створки клапанного аппарата сердца были интактны, регургитация на митральном кла-

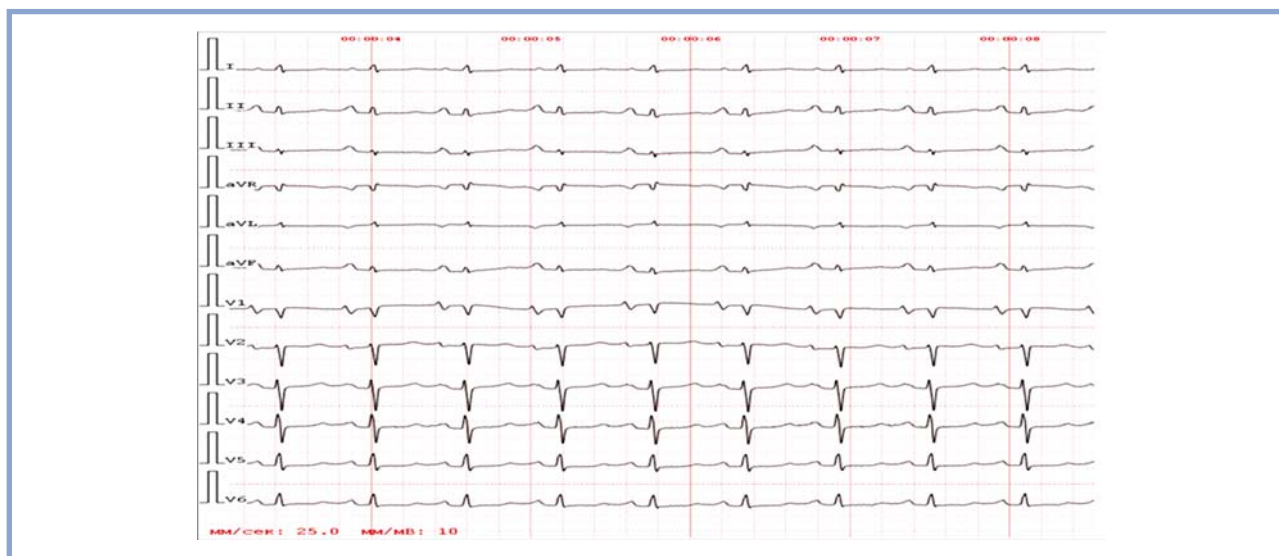


Рис. 1. Электрокардиограмма пациентки 42 лет при поступлении.

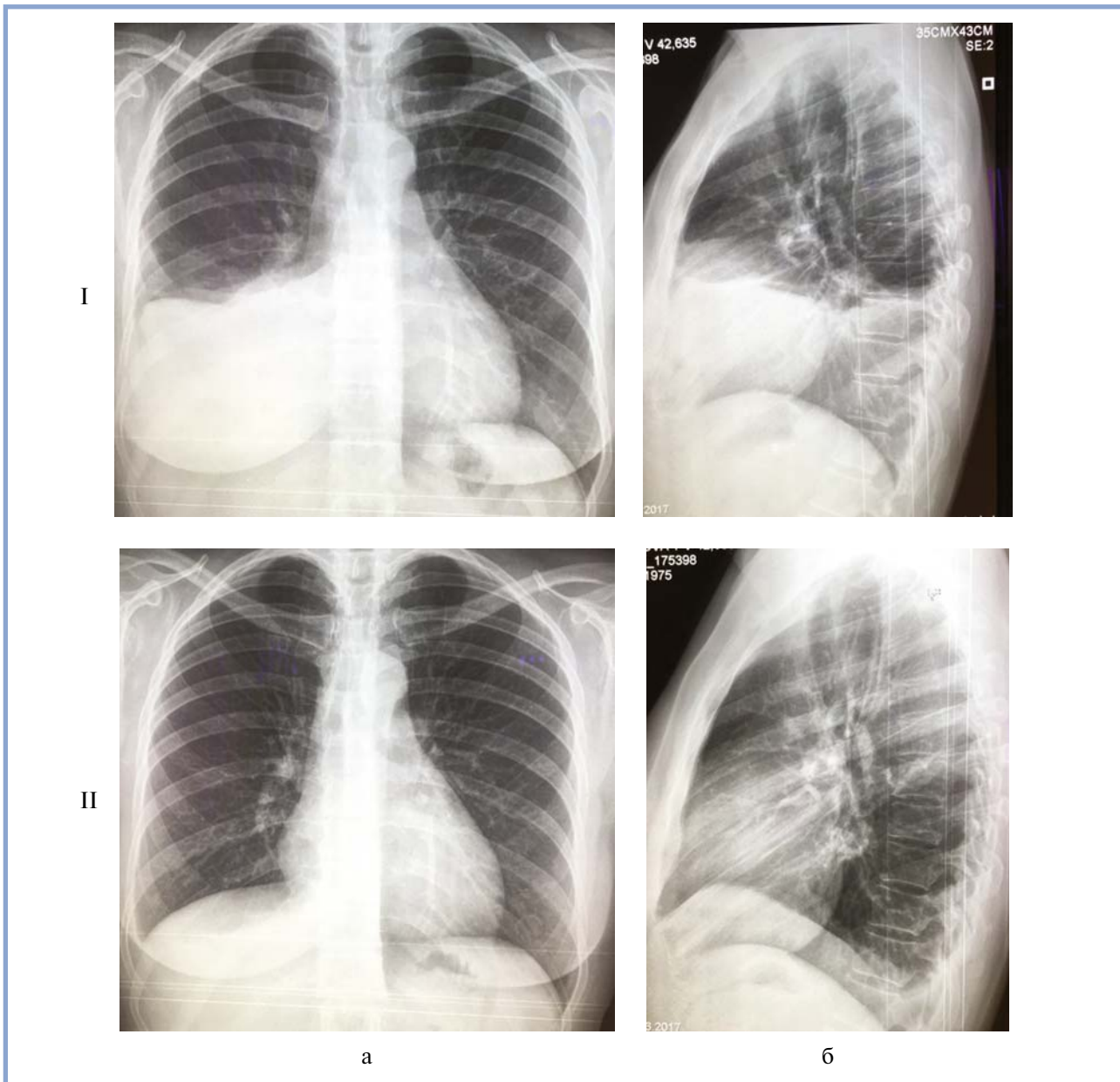


Рис. 2. Рентгенограммы органов грудной полости пациентки 42 лет при поступлении (I) и после выполнения плевральной пункции (II). а — прямая проекция; б — правая боковая проекция.

пан II степени, на трикуспидальном клапане II—III степени. Определялась венозная легочная гипертензия I степени (систолическое давление легочной артерии 45—48 мм рт.ст.; давление заклинивания легочных капилляров 20 мм рт.ст.), признаки повышения центрального венозного давления в нижней полой вене (выдох/вдох 1,6 см/1,8 см). В полости перикарда визуализировалось 100—120 мл свободной жидкости, значительное — в правой плевральной полости (до середины лопатки).

Обращало внимание наличие выраженных экзогенных масс в полости ЛЖ, вплоть до ее облитерации на уровне средневерхушечных сегментов, в основном плотно спаянных со стенками и синхронно движущихся при их сокращении, но и с участками сепарации в области верхушки и наличием подвижных элементов в проекции папиллярных мышц (рис. 3). Структура масс была неоднородной

(пониженной и повышенной эхо-плотности), без признаков васкуляризации. Отсутствовали зоны локального нарушения сократимости ЛЖ, выявлялись участки повышенной эхогенности и утолщения эндокарда.

Схожие структуры, но меньшего размера определялись в верхушке ПЖ. Отмечалась ретракция (смещение) верхушки ПЖ с характерной выемкой, на фоне которой в полости перикарда концентрировалась свободная жидкость (рис. 4).

По данным трансторакальной трехмерной ЭхоКГ (3D-ЭхоКГ): в области верхушки ЛЖ выявлялись участки истончения миокарда с проникновением экзогенных структур в толщу стенки (рис. 5).

Характер визуализируемых масс, вероятно, имеет воспалительный или фибротический генез с наличием тромботических компонентов и участков некроза (в обла-

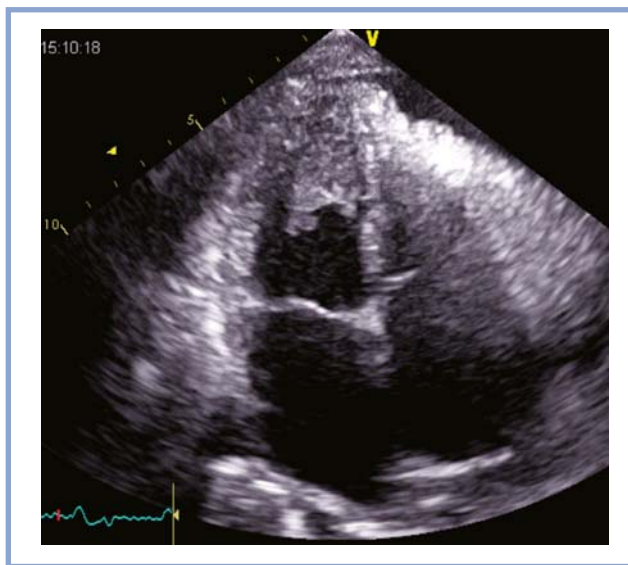


Рис. 3. Облитерация полости ЛЖ эхогенными массами неоднородной структуры с подвижными тромботическими компонентами (указано стрелками).

ЛЖ — левый желудочек.

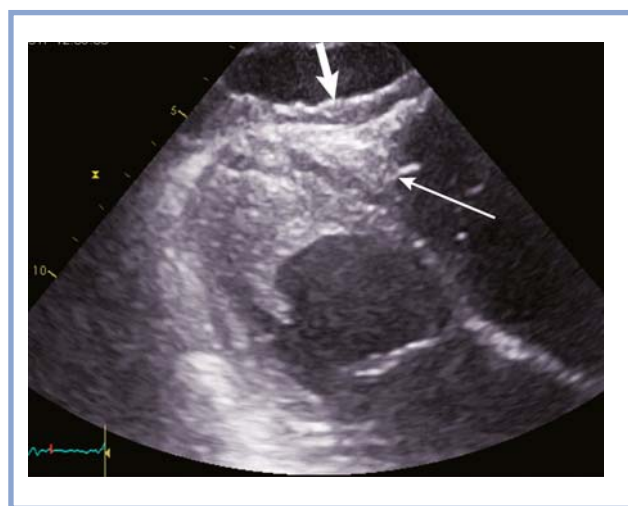


Рис. 4. Эхогенные массы в полости ПЖ (тонкая стрелка).

Жирная стрелка указывает на ретракцию стенки с характерной выемкой. ПЖ — правый желудочек.

сти верхушки ЛЖ). Данная эхокардиографическая картина может соответствовать эндомикардиальной болезни как варианту рестриктивной кардиомиопатии, к которой относятся такие заболевания, как фиброэластический эндокардит Леффлера (с гиперэозинофильным синдромом) или ЭМФ (болезнь Дэвиса).

Согласно эхокардиографическим критериям у пациентки определены 4 главных критерия: эндомикардиальные бляшки толщиной более 2 мм (2 балла); облитерация верхушки ПЖ или ЛЖ (4 балла); тромбы без тяжелой желудочковой дисфункции (4 балла); ретракция верхушки ПЖ (правожелудочковая апикальная выемка) (4 балла); 2 дополнительных критерия: дилатация предсердия при нормальном размере соответствующего желудочка (2 балла); рестриктивный тип нарушения диастолической

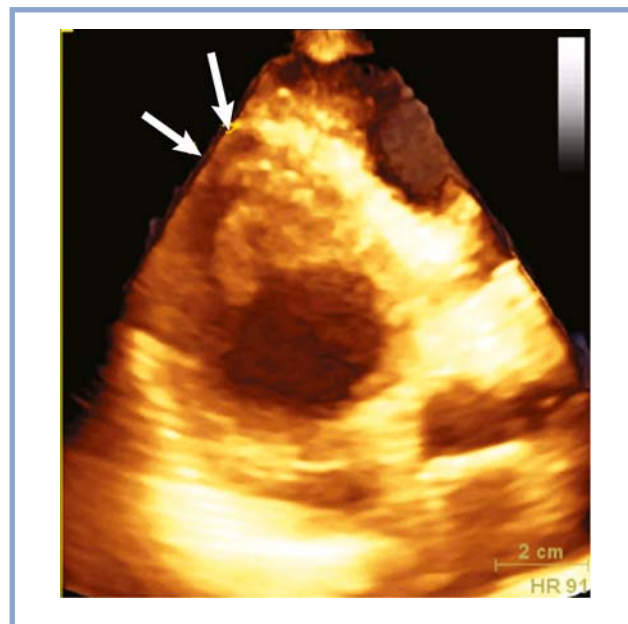


Рис. 5. Трансторакальная трехмерная эхокардиограмма.

Стрелки указывают на участок повреждения миокарда (возможного некроза) в области верхушки ЛЖ. ЛЖ — левый желудочек.

функции ЛЖ и ПЖ с признаками повышения давления наполнения (2 балла). По степени тяжести картина соответствовала тяжелому ЭМФ (18 баллов).

С диагностической целью проведена МРТ с контрастированием хелатом гадолиния. Исследование выполнялось на 1,5 Т магнитно-резонансном томографе по стандартному протоколу, оценивались также изображения, сделанные сразу и в отсроченную фазу после введения гадолиний-содержащего контрастного препарата в дозе 0,15 ммоль/кг.

На доконтрастных изображениях определялась облитерация верхушечного сегмента полости ЛЖ мягкой тканью (размером 30×28×20 мм), которая имела промежуточную интенсивность МР-сигнала на T1- и T2-взвешенных изображениях, тесно прилежала к внутреннему контуру желудочка, изменяла свою конфигурацию при движении стенок ЛЖ во время сердечного цикла. Аналогичная по характеристикам структура, но меньших размеров (14×12×10 мм) определялась в верхушечном отделе полости ПЖ (рис. 6).

После введения контрастного препарата накопление его в выявленных структурах, как в раннюю, так и в отсроченную фазу, отсутствовало. Обращало внимание протяженное, практически циркулярное, эндокардиальное накопление контрастного препарата миокардом всех стенок ЛЖ и ПЖ, которое составило 10—20% от толщины стенок желудочков, что расценено как контрастирование «утолщенного» эндокарда (рис. 7). В ЛЖ контрастирование определялось также в основании створок митрального клапана.

Кроме того, были определены потоки митральной и трикуспидальной регургитации (II—III степени), расширение нижней полой вены (36×24 мм). Определялось 60—80 мл жидкости в полости перикарда, скопление жидкости в плевральных полостях, больше справа (рис. 8). Выявленные изменения расценены как картина ЭМФ ЛЖ и

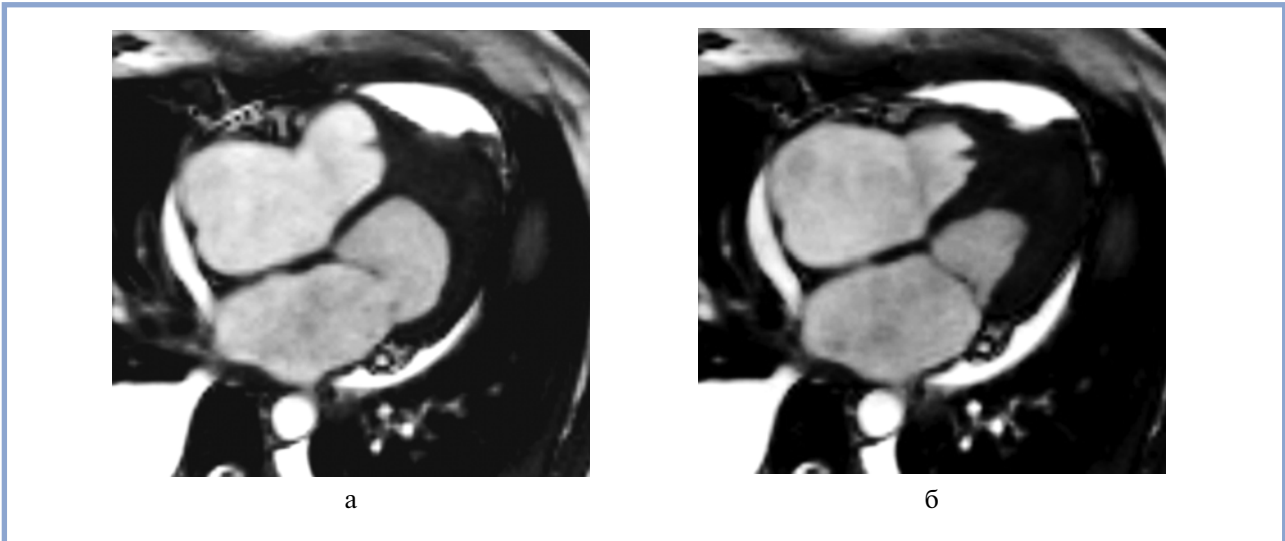


Рис. 6. Результаты кино-МРТ: четырехкамерная проекция по длинной оси ЛЖ, диастола (а) и систола (б).
МРТ — магнитно-резонансная томография.

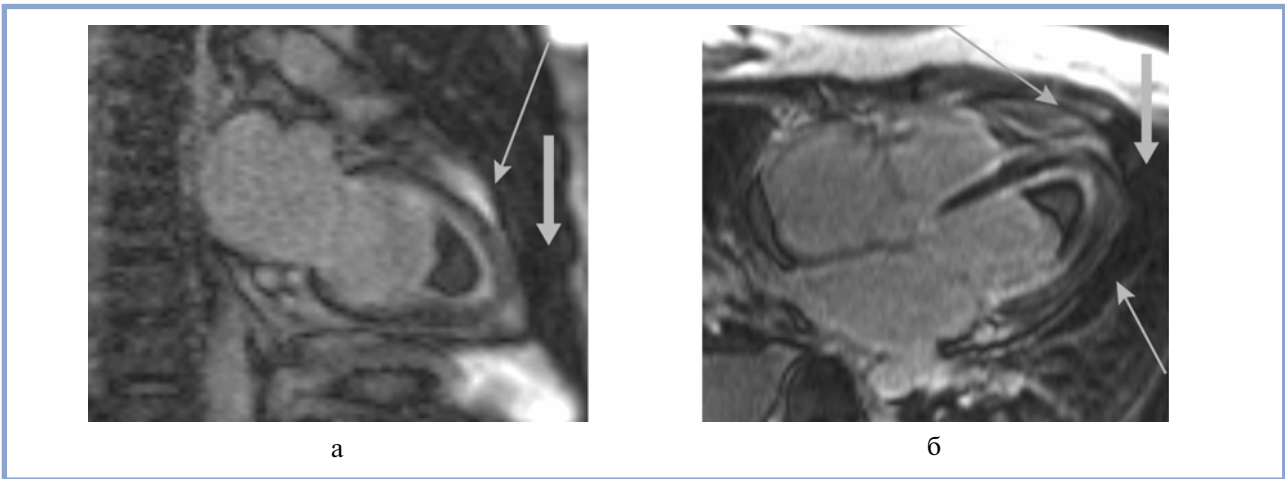


Рис. 7. МРТ с отсроченным контрастированием, двух- (а) и четырехкамерная (б) длинные оси ЛЖ.
Тонкие стрелки указывают на накопление контрастного препарата в гипертрофированном эндокарде; жирные — на тромбонекротические массы в полостях ЛЖ и ПЖ в области вершечек. МРТ — магнитно-резонансная томография; ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек.

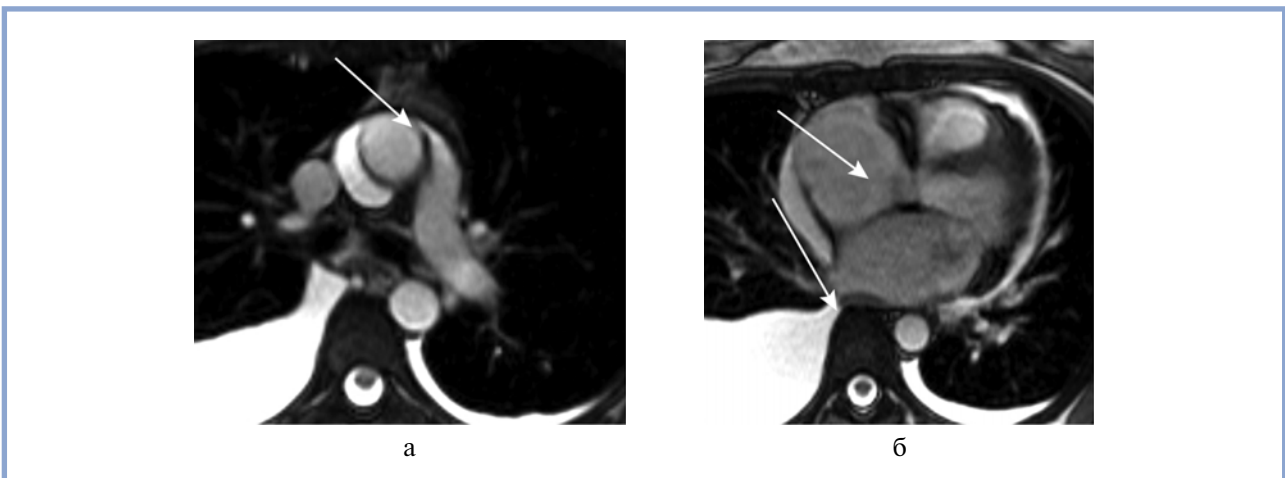


Рис. 8. МРТ, поперечные изображения (а, б): определяется жидкость в полости перикарда и плевральных полостях (указано стрелками).
МРТ — магнитно-резонансная томография.

ПЖ с облитерацией верхушечных сегментов полостей желудочков (больше левого) тромбонекротическими массами.

Вследствие высокого риска развития тромбоэмболических и других периоперационных осложнений, а также из-за отсутствия возможности специфической терапии даже при прецизионной диагностике было принято решение воздержаться от проведения эндомиокардиальной биопсии.

Учитывая результаты ЭхоКГ и данные МРТ сердца с контрастированием, проводили дифференциальную диагностику между эндокардитом Леффлера и ЭМФ.

Для эндокардита Леффлера характерным признаком является гиперэозинофилия (1500 в 1 мм^3), которая сохраняется более 6 мес. У нашей пациентки, несмотря на поливалентную аллергию в анамнезе, по данным предоставленной документации эпизодов гиперэозинофилии не было. Кроме того, гиперэозинофилии в общем анализе крови не было и в индексную госпитализацию. Таким образом, данные лабораторных исследований, ЭхоКГ, МРТ сердца, наиболее характерны для ЭМФ. В связи с этим установлен следующий диагноз: ЭМФ левого и правого желудочков с облитерацией верхушек. Недостаточность

митрального клапана II степени, трикуспидального II—III степени. Хроническая СН IIБ стадии, IV функционального класса по NYHA. Хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести. Поливалентная аллергия.

Пациентке проводилась терапия СН, антиромботическая терапия. Возможности назначения рекомендованных препаратов и подбора доз были ограничены в связи с низким артериальным давлением и крайне низким сердечным выбросом на фоне тромбоза и фиброза желудочков сердца. Несмотря на улучшение самочувствия, достигнуть полной компенсации явлений СН не представлялось возможным. Пациентка была направлена на трансплантацию сердца.

В литературе опубликованы единичные случаи ЭМФ на территории Европы, в частности недавно подобный случай был описан в Италии [4].

Таким образом, описание спорадического случая ЭМФ у пациентки европеоидной расы в Российской Федерации, несомненно, представляет значительный клинический интерес.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Davies JNP. Endocardial fibrosis in Africans: a heart disease of obscure aetiology in Africans. *East Afr Med J*. 1948;25:10–16.
- Freers J, Mayanja-Kizza H, Ziegler JL, et al. Echocardiographic diagnosis of heart disease in Uganda. *Trop Doct*. 1996;26:125–128. <https://doi.org/10.1177/004947559602600310>
- Grimaldi A, Mocumbi AO, Freers J, et al. Tropical Endomyocardial Fibrosis: Natural History, Challenges, and Perspectives. *Circulation*. 2016;133(24):2503–2515. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021178>
- Conte L, Fejzo M, Rossi A, et al. Endomyocardial Fibrosis: A Rare Case of Diastolic Heart Failure in a European Caucasian Elderly Woman. *Heart Lung Circ*. 2017. pii: S1443-9506(17)31310-0. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.06.732>
- Damasceno A, Mayosi BM, Sani M et al. The causes, treatment, and outcome of acute heart failure in 1006 Africans from 9 countries. *Arch Intern Med*. 2012;172:1386–1394. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3310>
- Mocumbi AO, Ferreira MB, Sidi D, Yacoub MH. A population study of endomyocardial fibrosis in a rural area of Mozambique. *N Engl J Med*. 2008;359:43–49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708629>
- Beaton A, Sable C, Brown J, et al. Genetic susceptibility to endomyocardial fibrosis. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(4):473–481. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.60>
- Mocumbi AO, Carrilho C, Sarathchandra P, et al. Echocardiography accurately assesses the pathological abnormalities of chronic endomyocardial fibrosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27:955–964. <https://doi.org/10.1007/s10554-010-9753-6>
- Câmara EJ, Guimarães AC, Godinho AG. Evaluation of endomyocardial fibrosis by two-dimensional echocardiogram: analysis of the severity and correlation with angiocardiology [in Portuguese]. *Arq Bras Cardiol*. 1991;57:307–312.
- Gilbert H, et al. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the «Working Group on myocardial and pericardial diseases» of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2017;18:1090–1091. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex034>
- Salemi VM, Rochitte CE, Shiozaki AA et al. Late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of endomyocardial fibrosis patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:304–311. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.110.950675>
- Russo PA, Wright JE, Ho SY, et al. Endocardectomy for the surgical treatment of endocardial fibrosis of the left ventricle. *Thorax*. 1985;40:621–625.
- Moraes CR, Buffolo E, Moraes Neto F, et al. Recurrence of fibrosis after endomyocardial fibrosis surgery [in Portuguese]. *Arq Bras Cardiol*. 1996;67:297–299.
- Tang A, Karski J, Butany J, David T. Severe mitral regurgitation in acute eosinophilic endomyocarditis: repair or replacement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2004;3:406–408. <https://doi.org/10.1016/j.icvts.2004.02.018>
- Korczyk D, Taylor G, McAlister H, et al. Heart transplantation in a patient with endomyocardial fibrosis due to hyper-eosinophilic syndrome. *Transplantation*. 2007;83:514–516. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000251385.71296.27>
- Freitas HF, Castro PP, Chizzola PR, Bocchi EA. Heart transplantation in a patient with endomyocardial fibrosis [in Portuguese]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84:49–50.

Уважаемые читатели!

Мы рады сообщить, что теперь у вас появилась возможность оформить подписку на электронные версии журналов (в формате PDF) на сайте издательства «Медиа Сфера» в разделе «Интернет-магазин».

• ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН ИЗДАНИЙ •
• ЖУРНАЛЫ • ПОДПИСКА • КНИГИ •
• ВИДЕОЛЕКЦИИ •



www.mediasphera.ru

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА – отличная возможность для жителей России и стран СНГ получить оперативный доступ к свежим номерам журналов.

ОТДЕЛ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ПОДПИСКИ : (495) 482-5336; zakaz@mediasphera.ru

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

ИЮНЬ

ФОРУМ МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ И ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ СЕССИЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ «ОТ ПРОФИЛАКТИКИ К ВЫСОКИМ ТЕХНОЛОГИЯМ В КАРДИОЛОГИИ»

Кемерово, Россия
1—2 июня 2018

X КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ, АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ ТЮРКСКОГО МИРА И V СЪЕЗДА ТЕРАПЕВТОВ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Алматы, Казахстан
5—8 июня 2018

XI МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2018»

Москва, Россия
5—6 июня 2018

II САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ АРИТМОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

Санкт-Петербург, Россия
7—9 июня 2018

EUROHEARTCARE 2018

Дублин, Ирландия
07—09 июня 2018

10-Я ЕЖЕГОДНАЯ НАУЧНАЯ СЕССИЯ КОРЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА СЕРДЕЧНОГО РИТМА (KHRS 2018)

Сеул, Республика Корея
8—9 июня 2018

EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION 28TH MEETING ON HYPERTENSION AND CARDIOVASCULAR PROTECTION 2018

Барселона, Испания
8—11 июня 2018

24-Я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ

Барселона, Испания
11—13 июня 2018

11-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Тель-Авив, Израиль
11—12 июня 2018

I РОССИЙСКО-КИТАЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Уфа, Россия
14—15 июня 2018

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

Дубай, ОАЭ
25—27 июня 2018

4-Й ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ПОСЛЕДНИМ ДОСТИЖЕНИЯМ В КАРДИОЛОГИИ

Братислава, Словакия
28—30 июня 2018

СИМПОЗИУМ «СЕРДЦЕ И МОЗГ»

Чикаго, США
28—30 июня 2018

ИЮЛЬ

3-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ МЕДИЦИНЕ И ХИРУРГИИ

Берлин, Германия
5—6 июля 2018

26-Я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКИМ СЛУЧАЯМ В КАРДИОЛОГИИ

Берлин, Германия
5—6 июля 2018

CARDIOVASCULAR INNOVATIONS 2018

Денвер, США
26—28 июля 2018

АВГУСТ

28-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО КАРДИОЛОГИИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

Абу-Даби, ОАЭ
9—11 августа 2018

ESC CONGRESS 2018

Мюнхен, Германия
25—29 августа 2018

СЕНТЯБРЬ

HYPERTENSION 2018 SCIENTIFIC SESSIONS

Чикаго, США
6—9 сентября 2018

4-Й МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

Цюрих, Швейцария
10—12 сентября 2018

4-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ САММИТ ПО ПРОБЛЕМАМ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА

Сингапур
14—15 сентября 2018

4-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ЭНЗИМОЛОГИИ И ЛИПИДАМ

Сингапур
17—18 сентября 2018

24-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО КАРДИОЛОГИИ (КОНГРЕСС ПО КЛИНИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИИ 2018)

Гонконг, КНР
17—18 сентября 2018

5-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ СЕРДЦА И ГОЛОВНОГО МОЗГА (HEART BRAIN 2018)

Абу-Даби, ОАЭ
24—26 сентября 2018

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

Москва, Россия
25—28 сентября 2018

TRANSCATHETER CARDIOVASCULAR THERAPEUTICS 2018

Сан Диего, США
21—25 сентября 2018

ПРАВИЛА

ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

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

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

1. РЕДАКЦИОННАЯ ЭТИКА И КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Оригинальная статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа.

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

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

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

Информированное согласие

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

Права человека и животных

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

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовали ли содержание и использование

лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

2. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой регистрации статьи считается время поступления окончательного (переработанного в соответствии с замечаниями редколлегии или рецензента) варианта статьи.

3. Плата за публикацию рукописей не взимается.

4. ОТПРАВКА СТАТЕЙ осуществляется через сайт электронной редакции <http://www.cochrane.ru>. Для отправки статьи через электронную редакцию требуется подготовить следующие файлы:

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

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

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

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

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

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

5. ТРЕБОВАНИЯ К РИСУНКАМ

Иллюстрации в тексте должны быть пронумерованы и иметь подрисовочные подписи. В тексте на рисунки должны быть ссылки. Нумерация рисунков сквозная. Рисунки прикладываются отдельными файлами в формате

TIFF, JPEG или PNG. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами Microsoft Office (в программах WORD, POWER POINT), прикладываются файлом соответствующего формата (файлы doc, docx, ppt). Каждый файл назван по номеру рисунка (например: рис. 1, рис. 2, а, рис. 2, б и т.д.). Для отправки через систему электронной редакции все файлы рисунков объединяются в одну архивную папку zip или rar. Кроме этого, подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе в конце статьи. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. Недопустимо нанесение средствами MS WORD каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение.

Все иллюстрации должны быть высокого качества. Фотографии должны иметь достаточное разрешение (>300 dpi), а цифровые и буквенные обозначения должны хорошо читаться при том размере, в котором иллюстрация будет напечатана в журнале. Если в рукописи приводятся рисунки, ранее опубликованные в других изданиях (даже если их элементы переведены с иностранного на русский язык), автор обязан предоставить в редакцию разрешение правообладателя на публикацию данного изображения в журнале «Кардиологический вестник», в противном случае это будет считаться плагиатом.

6. ТРЕБОВАНИЯ К ТЕКСТУ СТАТЬИ

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

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

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

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

Дальнейший ПЛАН ПОСТРОЕНИЯ оригинальных статей должен быть следующим: 1) резюме (250—300 слов,

на русском и английском языках); 2) ключевые слова (3—10 слов, на русском и английском языках); 3) краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи; 4) цель настоящего исследования; 5) материал и методы; 6) результаты; 6) обсуждение; 7) выводы по пунктам или заключение; 8) список литературы. Рукопись может сопровождать словарь терминов (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении). *Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПРИМЕР

Статьи:

1. Медведев Б.И., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэкламп-

сии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):4-8. [Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(1):4-8. (In Russ.)].

<https://doi.org/10.17116/rosakush20151514-8>

Книги:

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

Часть книги:

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

10. На отдельной странице:

В оригинальных статьях необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принимал участие каждый из ее авторов: Концепция и дизайн исследования/Сбор и обработка материала/Статистическая обработка данных/Написание текста/Редактирование.