

ISSN 2073-8552

Научно-исследовательский институт кардиологии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал выходит ежеквартально с 1996 г.

Том 35, № 2, 2020

Cardiology Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences

THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

The journal is published from 1996 quarterly

Volume 35, No. 2, 2020



СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Основная цель журнала — информирование читательской аудитории о новейших достижениях и перспективах развития отечественной и зарубежной медицинской науки, формирование научного мировоззрения, передача научной эстафеты от авторитетных исследователей молодым ученым, активная пропаганда принципов научно обоснованной клинической практики. Приоритетно публикуются работы, посвященные проблемам фундаментальной и прикладной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежным научным дисциплинам. Наряду с обсуждением общемировых трендов большое внимание уделяется результатам исследования популяционных закономерностей, особенностям клинического течения и исходов, а также специфике оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидной патологии в экстремальных условиях сибирских территорий.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Р.С. Карпов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.В. Попов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

И.А. Трубачева

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Vladimir V. Alexi-Meskishvili

<http://www.ctsnet.org/home/valeximeskishvili>

M.D., Ph.D., Professor
German Heart Institute (Berlin, Germany)
<https://orcid.org/0000-0002-3945-1242>

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffcardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor
San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)
<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Я.Д. Анфиногенова

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

С.Е. Пекарский

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

С.И. Карась

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

Г.В. Артамонова

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor
Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

С.А. Афанасьев

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Л.И. Афтанас<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Сибирское отделение Российской академии наук; Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

Л.С. Барбараш<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyoniyix/barbarash-leonid-semenovich.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

О.Л. Барбараш<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpsz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

А.А. Бощенко<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>

А.В. Врублевский<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

А.А. Гарганеева<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

В.В. Гафаров<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Ю.И. Гринштейн[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

д-р мед. наук, профессор
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (Красноярск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

Haim Danenberg<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor
Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)
<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>

А.П. Дергилев<http://ngmu.ru/users/40578>

д-р мед. наук, профессор
Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

James M. Downey<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.
College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

А.В. Евтушенкоhttp://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Yi Zhanghttps://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor
Hebei Medical University (Hebei, China)
<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>

В.В. Калюжин<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

д-р мед. наук, профессор
Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

А.М. Караськов

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>

Jaroslaw D. Kasprzakhttps://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor
Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)
<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>

Julia Kzhyskowska<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

д-р биол. наук, профессор
Гейдельбергский университет (Гейдельберг, Германия);
Томский государственный университет (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>



И.А. Ковалев

<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

д-р мед. наук, профессор

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Frantisek Kolar

<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor

Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

С.М. Комиссарова

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

д-р мед. наук

Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Республика Беларусь)

<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

В.А. Кузнецов

<http://www.infarkta.net/for-patients/doctors/kuznetsov/>

д-р мед. наук, профессор

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр (Тюмень, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

Р.Д. Курбанов

д-р мед. наук, академик АН Узбекистана, профессор

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (Республика Узбекистан)

<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Н.П. Митьковская

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

д-р мед. наук, профессор

Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)

<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor

Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

С.А. Некрылов

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

д-р ист. наук, профессор

Национальный исследовательский Томский государственный университет (Томск, Россия)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor

Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

И.В. Осипова

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

д-р мед. наук, профессор

Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Барнаул, Россия)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor

Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor

Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)

<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

В.П. Пузырев

<http://onco.tnmc.ru/kontakty/personalii/tnmc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

А.Н. Репин

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

В.В. Рябов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

В.А. Труфакин

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor

Vanderbilt University (Nashville, USA)

<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.

UIC College of Medicine (Chicago, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>**Е.Л. Чойнзонов**<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>**Е.В. Шляхто**http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>**Jan Janousek**<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

С правилами по оформлению статей можно ознакомиться на сайте журнала по адресу:
<https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

История издания журнала	Регулярная публикация выпусков журнала началась в 1996 году после 65-летнего перерыва. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.
Периодичность	Ежеквартально
Префикс DOI	10.29001
ISSN print	2073-8552
Свидетельство о регистрации средства массовой информации	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ № ФС77-42013 от 17 сентября 2010 г.
Стоимость одного выпуска	Свободная цена
Условия распространения материалов	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель Издатель Редакция	Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Редакторы	О.М. Рудникович, Н.Н. Исаева
Редактор английского языка	Я.Д. Анфиногенова
Логистик	Д.А. Дедков
Менеджер	Т.В. Тихонова
Оригинал-макет	ООО «Литбюро» 634055, Российская Федерация, Томск, ул. Королева, 4
Тираж	500 экз.
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательского дома Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36
Выход в свет	29.06.2020



THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

The journal allows readers to get acquainted with the latest developments in medical science and practice. It promotes ideals and integrity that the leaders of Siberian medicine have been committed to. Primary remit of the journal focuses on the key questions of cardiology, cardiac surgery, and related scientific disciplines. We encourage publication of papers addressing the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, state-of-the-art diagnostics, prevention, treatment, cardiovascular comorbidities, rehabilitation, and improvement of medical care for cardiovascular patients.

EDITOR-IN-CHIEF

Rostislav S. Karpov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Sergey V. Popov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Irina A. Trubacheva

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

EDITORIAL BOARD

Vladimir V. Alexi-Meskishvili

<http://www.ctsnet.org/home/valeximeskishvili>

M.D., Ph.D., Professor

German Heart Institute (Berlin, Germany)

<https://orcid.org/0000-0002-3945-1242>

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffecardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor

San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)

<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Yana J. Anfinogenova

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

SCIENTIFIC EDITOR

Stanislav E. Pekarsky

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

EXECUTIVE SECRETARY

Sergey I. Karas

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

Galina V. Artamonova

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

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

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

Sergey A. Afanasiev

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Lubomir I. Aftanas<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>**Leonid S. Barbarash**<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyoniyx/barbarash-leonid-semenovich.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

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

<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>**Olga L. Barbarash**<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpsz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

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

<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>**Alla A. Boshchenko**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>**Alexander V. Vrublevskiy**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>**Alla A. Garganeeva**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>**Valeriy V. Gafarov**<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>**Yury I. Greenstein**[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>**Haim Danenberg**<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)

<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>**Alexander P. Dergilev**<http://ngmu.ru/users/40578>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>**James M. Downey**<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.

College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>**Alexey V. Evtushenko**http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

M.D., Dr. Sci. (Med.)

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

<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>**Yi Zhang**https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor

Hebei Medical University (Hebei, China)

<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>**Vadim V. Kalyuzhin**<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyuzhin/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>**Alexander M. Karaskov**

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

E. Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>**Jaroslaw D. Kasprzak**https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor

Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>**Julia Kzhyshkowska**<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor

University of Heidelberg (Heidelberg, Germany); Tomsk State University (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>**Igor A. Kovalev**<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>



Frantisek Kolar

<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor

Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

Svetlana M. Komissarova

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus Republic)

<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Vadim A. Kuznetsov

<http://www.infarkta.net/for-patients/doctors/kuznetsov/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tyumen, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

Ravshanbek D. Kurbanov

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Uzbekistan Academy of Sciences, Professor at the Republican Specialized Cardiology Center (Tashkent, Uzbekistan)

<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Natalya P. Mitkovskaya

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Belarus State Medical University (Minsk, Belarus Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor

Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

Sergey A. Nekrylov

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

Dr. Sci. (History), Professor

Tomsk State University (Tomsk, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor

Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

Irina V. Osipova

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Altay State Medical University (Barnaul, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor

Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor

Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)

<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

Valeriy P. Puzyrev

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

Alexey N. Repin

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

Vyacheslav V. Ryabov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

Valery A. Trufakin

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor

Vanderbilt University (Nashville, USA)

<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.

UIC College of Medicine (Chicago, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>**Evgeny L. Choyzonov**<http://onco.tnmc.ru/kontakty/personalii/tnmc/choyzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>**Evgeny V. Shlyakhto**http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>**Jan Janousek**<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

History of publication of the journal	Regular publication of the Siberian Medical Journal has been restarted in 1996 after 65-year gap. The Siberian Medical Journal is included in the list of peer-reviewed journals recommended for publication of the results of doctoral theses for academic degrees of Candidate and Doctor of Medical Sciences
Frequency	Quarterly
DOI Prefix	10.29001
ISSN print	2073-8552
Mass media registration certificate	The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. ФС77-42013, 17.09.2010
The cost of one issue	Free price
Content distribution terms	This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License
Founder Publisher Editorial office	Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Editors:	O.M. Rudnikovich, N.N. Isaeva
English Language Editor:	Y.J. Anfinogenova
Logistician:	D.A. Dedkov
Manager:	T.V. Tikhonova
Original layout:	ООО "Litburo" 4, Koroleva str., Tomsk, 634055, Russian Federation
Circulation	500 copies
Printing house	Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Date of issue	June 29, 2020



СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

- От редакторов выпуска 12 From the editors of the issue
- ### ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ
- ### REVIEWS AND LECTURES
- Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Мареев В.Ю.** 13
Эвулемия как критерий эффективности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности: обзор литературы
Euvolemia as a criterion of diuretic therapy efficacy in chronic heart failure: Literature review
- Чаулин А.М., Дупляков Д.В.** 26
Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких: этиопатогенетическая взаимосвязь и клиническое значение (обзор литературы)
Cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease: etiopathogenetic relationship and clinical significance (literature review)
- Глизер С.Л., Штегман О.А., Петрова М.М.** 35
Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности и почечная дисфункция. Диагностика, лечение
Acute decompensation of chronic heart failure and renal dysfunction. Diagnosis and treatment
- Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н.** 44
Инвалидность и возврат к труду среди пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда
Disability and return to work among patients undergoing surgical myocardial revascularization
- Важаева С.С., Шильникова Н.Ф.** 50
Некоторые организационные аспекты медико-социальной помощи лицам пожилого и старческого возраста
Organization of medical and social care for the elderly and senile patients
- ### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- ### CLINICAL INVESTIGATIONS
- Седых Д.Ю., Герман А.И., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л.** 56
Проявления парадокса ожирения у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от тяжести систолической дисфункции миокарда: миф или реальность?
The manifestation of obesity paradox in patients with myocardial infarction and various systolic dysfunctions: Myth or reality?
- Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Березикова Е.Н., Гракова Е.В., Неупокоева М.Н., Копьева К.В., Ратушняк Е.Т., Степачев Е.И.** 66
Роль провоспалительных цитокинов в развитии антрациклин-индуцированной сердечной недостаточности
The role of proinflammatory cytokines in the development of anthracycline-induced heart failure
- Комиссарова С.М., Захарова Е.Ю., Ринейская Н.М., Гайдель И.К.** 75
Гипертрофическая кардиомиопатия: прогностическая роль объема фиброза миокарда как предиктора прогрессирования хронической сердечной недостаточности
Hypertrophic cardiomyopathy: prognostic value of myocardial fibrosis volume as a predictor of chronic heart failure progression
- Полянская Е.А., Козиолова Н.А.** 81
Особенности формирования хронической сердечной недостаточности у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий в зависимости от фенотипа почечной дисфункции
Peculiarities of chronic heart failure formation in patients with persistent atrial fibrillation depending on the renal dysfunction phenotype
- Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Сваровская А.В., Солдатенко М.В., Огуркова О.Н., Астафурова О.Э., Гарганеева А.А.** 89
Клиническое значение и перспективы использования ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии
Clinical significance and prospects of using ST2 in ischemic heart failure patients
- Чернявина А.И., Козиолова Н.А.** 98
Риск развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью в зависимости от истинной жесткости артерий
The risk of developing chronic heart failure in patients with hypertension depending on the actual arterial stiffness
- Лебедева Н.Б., Чеснокова Л.Ю., Тарасов Н.И.** 106
Факторы, оказывающие влияние на годовой прогноз при инфаркте миокарда, осложненном левожелудочковой недостаточностью и ассоциированном с хронической ишемией головного мозга
Factors determining an unfavorable one-year prognosis of myocardial infarction complicated by left ventricular failure and associated with chronic cerebral ischemia

Статкевич Т.В., Митьковская Н.П., Балыш Е.М., Ромбальская А.Р., Петрова Е.Б., Моклая Е.В., Левкович И.Э.
Тромбоэмболия легочной артерии при наличии синдрома хронической сердечной недостаточности: особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы

Беграмбекова Ю.Л., Коранадзе Н.А., Мареев В.Ю., Колесникова Е.А., Орлова Я.А.

Комплексные тренировки дыхательной и скелетной мускулатуры у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–V функционального класса и низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка.
Дизайн и обоснование

Пряхин А.С., Шипулин В.М., Андреев С.Л., Александрова Е.А., Шипулин В.В., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Усов В.Ю.

Предоперационное применение контрастной магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией, подвергнутых хирургической реконструкции левого желудочка

Байбородина И.В., Завадовская В.Д., Жукова Н.Г., Зоркальцев М.А., Жукова И.А.

Комплексная оценка параметров мозгового кровотока и показателей цереброваскулярной реактивности по данным функциональных проб у пациентов с болезнью Паркинсона и сосудистой патологией

Дьякова М.Л., Подоксеню Ю.К., Шипулин В.М., Шишнева Е.В., Каменщиков Н.О., Кривошеина О.И., Дениско М.С.

Корреляция параметров искусственного кровообращения и гемодинамики во время кардиохирургических операций и структурно-функционального состояния сетчатки

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Рябов И.А., Мамчур И.Н., Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Сизова И.Н., Бохан Н.С., Хоменко Е.А., Чистюхин О.М.
Положительное влияние модуляции сердечной сократимости на сократимость миокарда и синхронизацию левого желудочка у пациента с некомпактным миокардом левого желудочка

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Курбатов Б.К., Прокудина Е.С.
Роль β -адренорецепторов в стресс-индуцированном повреждении сердца у крыс в модели синдрома такотсубо

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Храмченко М.А., Карпенкова А.Д., Петрова М.М., Каскаева Д.С.
Кардиоваскулярная патология в клинической практике участкового врача-терапевта на примере города Красноярск

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

Мареев Ю.В., Гиляревский С.Р.
Результаты исследований, доложенные на виртуальном конгрессе Американской Школы Кардиологов, которые могут повлиять на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний

114 Statkevich T.V., Mitkovskaya N.P., Balysh A.M., Rambalskaya A.R., Petrova K.B., Moklaya A.V., Levkovich I.E.
Pulmonary embolism in the presence of chronic heart failure syndrome: A structural-functional state of cardiovascular system

123 Begrambekova J.L., Karanadze N.A., Mareev V.Yu., Kolesnikova E.A., Orlova Y.A.
Integrative respiratory and skeletal musculature training in patients with functional class II–IV chronic heart failure and low or intermediate left ventricular ejection fraction: Design and rationale

131 Pryakhin A.S., Shipulin V.M., Andreev S.L., Aleksandrova E.A., Shipulin V.V., Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Usov W.Y.
Preoperative contrast-enhanced magnetic resonance imaging in ischemic cardiomyopathy patients undergoing surgical left ventricular reconstruction

140 Bayborodina I.V., Zavadovskaya V.D., Zhukova N.G., Zorkaltsev M.A., Zhukova I.A.
Integrated assessment of cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity based on data of functional tests in patients with Parkinson's disease and vascular pathology

149 Diakova M.L., Podoksenov Y.K., Shipulin V.M., Shishneva E.V., Kamenshchikov N.O., Krivosheina O.I., Denisko M.S.
Correlations of the parameters of cardiopulmonary bypass and hemodynamics during cardiac surgery and the structural and functional state of the retina

CLINICAL CASES

157 Ryabov I.A., Mamchur I.N., Chichkova T.Yu., Mamchur S.E., Sizova I.N., Bokhan N.S., Khomenko E.A., Chistyukhin O.M.
Positive impact of cardiac contractile modulation on myocardial contractility and left ventricular synchronization in a patient with a left ventricular noncompaction

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

163 Kurbatov B.K., Prokudina E.S.
The role of β -adrenergic receptors in stress-induced cardiac injury in a rat model of Takotsubo syndrome

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

167 Khramchenko M.A., Karpenkova A.D., Petrova M.M., Kaskaeva D.S.
Cardiovascular pathology in the clinical practice of primary care physicians on the example of Krasnoyarsk

NEWS OF MEDICINE

174 Mareev Y.V., Gilyarevsky S.R.
American College of Cardiology World Congress of Cardiology 2020

Глубокоуважаемые коллеги!

Нам с вами посчастливилось жить и работать в уникальное время: широкое внедрение новых групп препаратов и технологий лечения на основе принципов доказательной медицины позволило добиться колоссальных успехов при оказании медицинской помощи у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Вместе с тем большинство болезней сердца и сосудов в современном представлении являются неизлечимыми и характеризуются прогрессирующим течением, а все усилия научно-медицинского сообщества направлены на предотвращение развития и устранение тяжелых клинических симптомов и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В свою очередь, закономерным этапом развития кардиоваскулярной патологии в абсолютном большинстве случаев является сердечная недостаточность как наднозологический синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению и сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма.

На сегодняшний день сердечная недостаточность диагностируется у 1–4% взрослого населения экономически развитых стран и носит пандемический характер, затрагивая жизни более чем 23 млн человек. Причем в последние десятилетия как в России, так и в других экономически развитых странах, регистрируется рост заболеваемости хронической сердечной недостаточностью, который обусловлен в значительной степени увеличением продолжительности жизни населения. Кроме этого, последние события, связанные с крайне неблагоприятной эпидемиологической обстановкой в мире вследствие новой коронавирусной инфекции, существенно обострили ситуацию в отношении людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Данный номер журнала посвящен широкому спектру вопросов, касающихся сердечной недостаточности. Внушительный объем информации, раскрывающей со-

временные представления медицинской науки и практики в отношении клинического течения, диагностики и лечения сердечной недостаточности, коморбидных состояний, организационных вопросов медико-социальной помощи уязвимым категориям граждан, представленный как ведущими специалистами, так и молодыми нашими коллегами, придает особую значимость этому выпуску.

В номере представлены материалы по течению и исходам сердечной недостаточности, которые позволят расширить знания фактически о каждом из этапов формирования этого патологического состояния в рамках сердечно-сосудистого континуума: от экспериментальных данных, полученных у лабораторных животных по оценке роли β -адренорецепторов в стресс-индуцированном повреждении сердца, до данных по предикторам прогноза при редких кардиомиопатиях (некомпактном миокарде левого желудочка, гипертрофической и антрациклин-индуцированной кардиомиопатии) и практических вопросов организации медицинской помощи при кардиоваскулярной патологии.

В заключение осуществлен обзор ключевых результатов крупных клинических исследований, доложенных на виртуальном конгрессе Американской Школы Кардиологов, которые уже сегодня могут повлиять на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний в целом, и сердечной недостаточности в частности.

От имени редакции журнала выражаем огромную благодарность авторам, которые приняли участие в формировании настоящего выпуска, за высокое качество публикаций! Уверены, что представленная информация не оставит равнодушными читателей, практикующих врачей различных специальностей, научных сотрудников и поможет акцентировать внимание на наиболее актуальных вопросах, касающихся сердечной недостаточности.

Здоровья вам и вашим близким!



Юрий Вячеславович Мареев,

канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации



Алла Анатольевна Гарганеева,

д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-13-25>
УДК 616.12-008.46-036.12-085:615.254.1.015.45]-036.8

Эуволемия как критерий эффективности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности: обзор литературы

А.А. Гарганеева¹, Е.А. Кужелева¹, В.Ю. Мареев²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, 1

Аннотация

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является закономерным исходом всех патологических процессов, затрагивающих сердечно-сосудистую систему, и диагностируется у 1–2% населения в развитых странах. Стратегия ведения пациентов с ХСН, помимо патогенетической фармакотерапии, предполагает назначение диуретических препаратов для купирования синдрома задержки жидкости. Учитывая противоречивые данные по влиянию диуретиков на отдаленный прогноз и клиническое течение ХСН, необходим строгий подход к анализу соотношения риск/польза при выборе конкретного мочегонного препарата, определении его оптимальной дозы и длительности применения. В статье представлен обзор современной литературы по оценке статуса гидратации у больного ХСН. Рассмотрено состояние эуволемии, при котором в организме больного ХСН достигается оптимальный объем жидкости, с позиции оценки эффективности и целесообразности применения диуретической терапии.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность, эуволемия, диуретики, гипергидратация.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Мареев В.Ю. Эуволемия как критерий эффективности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности: обзор литературы. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):13–25. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-13-25 .

Euvolemia as a criterion of diuretic therapy efficacy in chronic heart failure: Literature review

Alla A. Garganeeva¹, Elena A. Kuzheleva¹, Vyatcheslav Yu. Mareev²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

Abstract

Chronic heart failure (CHF) is a typical outcome for all pathological processes affecting the cardiovascular system and is diagnosed in 1–2% of the population in developed countries. The strategy for managing patients with CHF involves the prescription of diuretics for the relief of volume retention syndrome in addition to pathogenetic pharmacotherapy. Considering the conflicting data concerning the effects of diuretics on the long-term prognosis and clinical course of CHF, a strict approach to the analysis of risk/benefit ratio is necessary while choosing a specific diuretic and determining its optimal dose and duration of use. The article reviews state-of-the-art literature on the assessment of hydration status in patients with CHF. The euvolemia state, in which the optimal volume of fluid is achieved in the body of a patient with CHF is viewed from the perspective of evaluating the efficacy and relevance of diuretic therapy.

Кужелева Елена Андреевна, e-mail: snigireva1209@rambler.ru.

Keywords:	chronic heart failure, euvoolemia, diuretics, hyperhydration.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Mareev V.Yu. Euvoolemia as a criterion of diuretic therapy efficacy in chronic heart failure: Literature review. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):13–25. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-13-25 .

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) как синдром, характеризующийся нарушением способности сердца к наполнению и/или опорожнению и сопровождающийся гипоперфузией жизненно важных органов, является закономерным исходом всех патологических процессов, затрагивающих сердечно-сосудистую систему [1]. Согласно официальным статистическим данным, хроническая ХСН диагностируется у 1–2% населения в развитых странах, при этом с увеличением возраста заболеваемость ХСН прогрессивно увеличивается, встречаясь в 10% случаев среди лиц старше 70 лет [2]. На этом фоне летальность пациентов, страдающих ХСН, достигает 6%, что существенно превышает общий популяционный риск [1].

Ключевое значение в этиопатогенетическом аспекте ХСН имеют наиболее распространенные в современном обществе кардиоваскулярные заболевания, такие как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, а также их сочетание, являющиеся причиной развития сердечной недостаточности у абсолютного большинства пациентов (65–95% случаев) [1, 3, 4].

В 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald впервые предложили термин «сердечно-сосудистый континуум», который представляет собой каскад патологических процессов в сердце и сосудах, приводящий к развитию сердечной недостаточности и летального исхода. За прошедшие 29 лет теория сердечно-сосудистого континуума была существенно дополнена, благодаря раскрытию новых молекулярно-клеточных механизмов развития сердечно-сосудистой патологии [5–7]. Детальный анализ механизмов и этапов развития ХСН как необратимого процесса утраты полноценной функции сердца позволяет определять конкретные мишени для терапевтического воздействия, направленного на прерывание каскада патофизиологических звеньев [5]. Такими целями на этапах эволюции сердечно-сосудистого континуума являются, в том числе, коррекция дислипидемии, эффективный контроль артериального давления, метаболических нарушений, нефропротекция, своевременная адекватная реваскуляризация миокарда, замедление и обратное развитие процессов ремоделирования миокарда левого желудочка [1, 8]. Благодаря достижениям современной науки, в терапии ХСН разработаны схемы эффективной комплексной нейрогормональной блокады, позволяющие сердечно-сосудистой системе долгое время продуктивно функционировать в патологических условиях.

Вместе с тем существует множество провоцирующих факторов, таких как алиментарные нарушения потребления жидкости и электролитов, прием алкоголя, гемодинамически значимые тахи- и брадиаритмии, фибрилляция предсердий, обострение сопутствующей соматической патологии, инфекционный процесс, дисфункция щитовидной железы, анемия, нефропатия, хронические заболевания легких, прием некоторых групп лекарственных препаратов и другие причины, приводящие к внезапному

Chronic heart failure (CHF) is a syndrome characterized by an abnormal ability of filling and/or emptying the heart and is associated with the hypoperfusion of vital organs. It is an expected outcome of all pathological processes affecting the cardiovascular system [1]. According to official statistics, CHF is diagnosed in 1–2% of population in the fully developed societies. Moreover, CHF incidence is progressively increasing with advanced age reaching 10% among people older than 70 years [2]. In the presence of CHF, patient lethality reaches 6%, which is significantly higher than the overall population risk [1].

The cardiovascular diseases, including essential hypertension and coronary artery disease, which are the most common in the modern society, as well as their combination causing heart failure in absolute majority of patients (65–95% of cases) are of key significance [1, 3, 4]. In 1991, V. Dzau and E. Braunwald, for the first time, proposed the term 'cardiovascular continuum' meaning the cascade of pathological processes in the heart and blood vessels leading to the development of heart failure and fatal outcome. The theory of cardiovascular continuum has been significantly expanded for the past 29 years due to a discovery of new molecular and cellular mechanisms of cardiovascular pathology development [5–7]. The detailed analysis of mechanisms and stages of CHF development, as an irreversible process of losing the normal cardiac function, allows to determine the specific therapeutic targets aimed at arrest the cascade of pathophysiological events [5]. These targets of cardiovascular continuum at different stages include the correction of dyslipidemia, effective control of blood pressure and metabolic abnormalities, renal protection, state-of-the-art adequate myocardial revascularization, and slowing down or reversal of the processes of left ventricular myocardial remodeling [1, 8]. The current scientific advancements allow to develop the schemes of effective neurohormonal blockade for CHF therapy, which allows cardiovascular system to efficiently function in the pathological conditions.

At the same time, there are many triggering factors including the alimentary abnormalities associated with fluid, electrolyte, and alcohol consumption, hemodynamically significant tachyarrhythmias, bradyarrhythmias, atrial fibrillation, somatic comorbidity exacerbation, infections, thyroid dysfunction, anemia, nephropathy, chronic lung diseases, use of certain drug groups, and other causes leading to a sudden or progressive exhaustion of compensatory circulatory mechanisms and the development of fluid retention

или постепенному истощению компенсаторных механизмов системы кровообращения и развитию синдрома задержки жидкости в организме больного ХСН [9–12]. При этом после выписки из стационара по поводу декомпенсации ХСН в течение первого года повторно госпитализируются 60% больных [1, 13]. В сложившейся ситуации основной целью терапии является нормализация гемодинамической пред- и постнагрузки на скомпрометированную сердечно-сосудистую систему. Препаратами выбора при прогрессирующих застойных явлениях у больного ХСН являются диуретические средства, позволяющие нормализовать объем внутри- и внесосудистой жидкости в условиях ее патологического накопления [1, 14, 15].

Диуретики представляют собой вещества разнообразной химической структуры, тормозящие в канальцах почек реабсорбцию воды и солей и, соответственно, увеличивающие их выведение с мочой. Согласно фармакодинамическим механизмам, выделяют следующие основные группы диуретических препаратов: осмотические диуретики, ингибиторы карбоангидразы, тиазидные и тиазидоподобные, петлевые и калийсберегающие мочегонные препараты [14, 16]. Первостепенное значение и наибольшую эффективность в быстрой эвакуации избыточного объема жидкости из организма при декомпенсации ХСН имеют препараты из группы петлевых диуретиков, усиливающие выделение натрия и хлора, а вслед за этим и диурез, на всем протяжении восходящего колена петли Генле почечного нефрона за счет ингибирования транспортного белка, обеспечивающего перенос ионов натрия, калия и хлора через эпителиальные клетки канальцев [17]. Такие группы диуретиков, как тиазидные и тиазидоподобные, а также ингибиторы карбоангидразы имеют вспомогательное значение в лечении застойных явлений при ХСН и применяются преимущественно в составе комбинированной терапии или при развитии резистентности к мочегонным препаратам, поскольку обладают значительно меньшим диуретическим потенциалом при высоких рисках развития неблагоприятных метаболических нарушений [16]. Группа калийсберегающих препаратов при невысоком диуретическом эффекте продемонстрировала благоприятное влияние на течение и прогноз ХСН за счет нейрогуморальной блокады эффектов альдостерона, вследствие чего показанием к назначению данных препаратов являются не столько симптомы застоя жидкости в организме больного, сколько сам факт наличия ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка [18–20]. Таким образом, среди всех мочегонных препаратов наиболее эффективной лекарственной группой для больных, страдающих ХСН с симптомами застоя жидкости в организме, считаются именно петлевые диуретики.

Одной из основных проблем в назначении активной диуретической терапии при ХСН является необходимость длительного непрерывного приема мочегонных препаратов, оказывающих неблагоприятное влияние на электролитный баланс организма, способных инициировать или усугублять ряд метаболических нарушений [16]. Вместе с тем на сегодняшний день не проводилось крупных рандомизированных контролируемых исследований по изучению влияния петлевых диуретиков на летальность больных ХСН, а выводы относительно их эффективности и безопасности у данной категории пациентов строятся преимущественно на результатах субанализов крупных исследований, имеющих совершенно другие цели и дизайн работы. В некоторых наблюдательных

syndrome in patients with CHF [9–12]. Besides, 60% of patients experience hospital readmission due to CHF decompensation within one year [1, 13]. In the present context, the primary goal of therapy is to normalize hemodynamic preload and afterload in the compromised cardiovascular system. Diuretics are the drugs of choice in case of progressive congestion in CHF patients. Diuretics allow to normalize the amount of intra- and extravascular fluid in the presence of pathological fluid retention [1, 14, 15].

Diuretics are the substances with diverse chemical structure blocking tubular water and salt reabsorption and, therefore, increasing their excretion with urine. The following main groups of diuretics are classified based on the pharmacodynamic mechanisms: osmotic diuretics, carbonic anhydrase inhibitors, thiazides, thiazide-like diuretics, loop diuretics, and potassium-sparing diuretics [14, 16]. The drugs from the group of loop diuretics, which increase the excretion of sodium, chloride, and urine output along the entire ascending limb of Henle's loop of nephron due to inhibiting the transport protein transferring sodium, potassium, and chloride ions through the tubular epithelial cells, are of paramount importance and the highest efficacy [17]. The groups of diuretics such as thiazides, thiazide-like diuretics, and carbonic anhydrase inhibitors have auxiliary significance for the treatment of congestion in CHF and are used primarily as a part of combination therapy or in case of developing drug resistance to diuretics. Indeed, these drugs have lower diuretic potential with high risks of developing unfavorable metabolic abnormalities [16]. The group of potassium sparing diuretics, though showing moderate diuretic action, demonstrated the favorable effects on the course and prognosis of CHF due to the neurohormonal blockade of aldosterone effects so these drugs are indicated when there is CHF with a reduced left ventricular ejection fraction rather than merely symptoms of fluid retention in the organism of a patient [18–20]. Therefore, the loop diuretics are considered the most efficacious group of drugs among all diuretics for patients suffering from CHF with the symptoms of fluid retention in the organism.

One of the main problems for administration of active diuretic therapy in CHF is a necessity of long-term continuous use of diuretics, which unfavorably affect the electrolyte balance of the organism and can trigger or aggravate some metabolic abnormalities [16]. At the same time, no large randomized controlled studies have been performed to date to elucidate the effects of loop diuretics on the lethality in HCF patients whereas the conclusions on their efficacy and safety in this category of patients are premised mostly on the results of sub-analyses of large trials with entirely different objectives and designs. Some observational post-marketing studies showed that the administration of diuretics to patients with CHF is associated with an increased level of lethality and frequency of recurrent hospitalizations

постмаркетинговых исследованиях было показано, что назначение диуретиков больным ХСН ассоциируется с повышением уровня летальности и частоты повторных госпитализаций, обусловленных декомпенсацией ХСН [21–24]. Вместе с тем неблагоприятное влияние диуретиков на прогноз больных ХСН неоднократно подвергалось сомнению ввиду наличия научных работ, доказывающих связь неблагоприятного течения и исходов ХСН не с фактом назначения диуретических препаратов, а с необходимостью применения их высоких доз, а также развитием резистентности к мочегонным средствам [25–27]. В частности, в постмаркетинговом нерандомизированном исследовании TORIC торасемид продемонстрировал способность улучшать прогноз больных ХСН по сравнению с фуросемидом и другими диуретиками [28]. Таким образом, вопросы, касающиеся эффективности мочегонных препаратов в отношении прогноза больных ХСН, до сих пор обсуждаются и не имеют однозначного ответа в рамках доказательной медицины.

Вместе с тем, несмотря на все преимущества и недостатки, необходимость назначения диуретических препаратов для купирования синдрома задержки жидкости при ХСН не дискутируется ввиду отсутствия на сегодняшний день доступных альтернативных вариантов лечения [29]. Учитывая вышесказанное, в лечении больных ХСН с наличием застойных явлений необходим строгий подход к анализу соотношения риск/польза при выборе конкретного мочегонного препарата, определении его оптимальной дозы и длительности применения [30].

Отправной точкой в решении вопроса о целесообразности и объеме назначения диуретических препаратов является факт гипергидратации организма с повышением давления наполнения камер сердца и запуском компенсаторно-приспособительных нейрогуморальных реакций. Прогрессирование водно-электролитного дисбаланса проявляется симптомами и признаками развивающегося застоя в системе кровообращения, что требует применения активной диуретической терапии [31]. При достижении компенсации ХСН и нормализации объема внутрисосудистой и интерстициальной жидкости, согласно современным рекомендациям, доза диуретиков может быть существенно снижена, в некоторых случаях препараты мочегонного действия могут быть полностью отменены [32–34]. Такая стратегия приводит к минимизации побочных эффектов и оптимизации терапевтического воздействия диуретических препаратов. «Точкой отсечения», при которой возможна обоснованная деэскалация мочегонной терапии, в настоящее время принято считать состояние эуволемии, при котором в организме больного ХСН достигается оптимальный объем жидкости, позволяющий удовлетворять метаболические потребности органов и систем при отсутствии чрезмерного количества интерстициальной жидкости, а также патологического повышения давления наполнения камер сердца [35]. При всей логичности данного понятия определение эуволемии остается главной нерешенной проблемой в терапии ХСН. В настоящее время не существует общепринятых высокоинформативных критериев диагностики эуволемии, доступных для применения в рутинной клинической практике.

С целью обзора имеющихся литературных источников по теме эуволемии в международной базе данных научных публикаций Pubmed произведен запрос по ключевому слову *euvolemia* с ограничением времени публикации последними пятью годами: по данному запросу

due to CHF decompensation [21–24]. At the same time, the unfavorable effects of diuretics on the prognosis of CHF have been repeatedly called in question. Indeed, some studies suggest that the unfavorable course and outcome in CHF patients are associated with the need to using high doses of diuretics and the development of drug resistance, but not with the fact of diuretics administration per se [25–27]. In particular, the post-marketing non-randomized study TORIC showed that torasemide improves the prognosis of CHF patients compared with furosemide and other diuretics [28]. Therefore, the questions concerning the efficacy of diuretics in regard to prognosis of CHF patients are still under debate and do not have an unambiguous answer in a framework of evidence-based medicine.

However, the need for administration of diuretics, despite all their advantages and disadvantages, in managing fluid retention syndrome in CHF has not been discussed yet due to current unavailability of alternative variants of treatment [29]. Considering the above said, a strict approach to the analysis of risk/benefit ratio is required in choosing the given diuretic and in determining its optimal dose and duration of treatment in patients with CHF and signs of congestion [30].

The starting point of solving the question on the relevance and extent of diuretics administration is the fact of hyperhydration in the organism with an increase in the filling pressure in cardiac chambers and onset of adaptive neurohormonal reactions. The progression of water and electrolyte imbalances manifests with the symptoms of developing congestion in the circulatory system, which requires the active diuretic therapy [31]. The doses of diuretics may be significantly reduced and, sometimes, diuretics may be discontinued completely upon achieving CHF compensation and intravascular and extravascular fluid volume normalization, according to the current recommendations [32–34]. This strategy leads to a minimization of side effects and optimization of therapeutic effects of diuretics. The cut-off point where the diuretic therapy may be deescalated corresponds to a state of euvolemia, in which the optimal fluid volume is achieved in the organism of a CHF patient. It allows to meet the metabolic demand of organs and systems without the excessive amount of interstitial fluid and pathological increase in the filling pressure in cardiac chambers [35]. The detection of euvolemia remains the main unsolved problem in CHF therapy despite the consistency of this definition. There are currently no commonly accepted highly informative criteria for diagnosing euvolemia available for the everyday clinical practice.

To review the literature on euvolemia available in the international MEDLINE database, we performed a search using keyword “euvolemia” for the time period limited by five years. The search produced 92 results including 18 publications relevant to the subject of interest. The search using keywords “euvolemic”

найден 92 публикации, из них 18 работ соответствуют исследуемой теме; *euvolemic + heartfailure* – найден 30 публикаций, из них 4 работы по теме настоящего обзора; в научной электронной библиотеке eLibrary по запросу «эуволемиа» отобрано 94 публикации, из них 16 соответствуют интересующей теме. Согласно проанализированной литературе, наиболее остро тема эуволемии, кроме больных с ХСН, встает для пациентов, госпитализированных в отделения анестезиологии и реанимации, а также находящихся на гемодиализе [36, 37]. В случае тяжелого или критического состояния пациента и при наличии технических возможностей определение избыточного объема жидкости в организме осуществляется преимущественно прямыми методами путем катетеризации правых и левых отделов сердца с непосредственным определением давления наполнения полостей [35, 38]. Вместе с тем в исследовании ESCAPE, анализирующем стратегию применения прямых методов определения состояния гемодинамики у больных с декомпенсированной ХСН для своевременной коррекции диуретической терапии, не было установлено существенного влияния изучаемой тактики ведения пациентов на отдаленный прогноз сердечной недостаточности [39]. На сегодняшний день большинство исследователей сходятся во мнении, что в случае ХСН определение объема жидкости в организме и его соответствия метаболическим потребностям органов и систем должна быть основана на комплексном анализе, включающем оценку клинических симптомов и признаков ХСН, в том числе с применением специальных шкал. Так, например, шкала оценки клинического состояния больного (ШОКС) позволяет оценивать не только наличие застоя жидкости, но и прогноз больных сердечной недостаточностью [40]. Кроме этого необходим анализ данных рутинного лабораторно-инструментального обследования, а также результатов дополнительных методов исследования, специфичных для диагностики эуволемии [41].

Наиболее общедоступными методами оценки эуволемии являются клинические признаки, которые характеризуются недостаточно высокими показателями чувствительности и специфичности. Так, согласно данным экспертов по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов, по сравнению с прямым определением повышенного давления наполнения в правом предсердии наибольшей чувствительностью обладает наличие двусторонних отеков ног (94%) [35]. Вместе с тем неоднократно доказано, что регистрация данного признака возможна только на поздних этапах избыточного накопления жидкости в организме (4–8 литров), и она не позволяет своевременно реагировать на инициацию водно-электролитных нарушений у больных ХСН. Такие признаки, как увеличение размеров печени, гепатоюгулярный рефлюкс, набухание шейных вен, наличие пульсации яремных вен характеризуются сопоставимой по величине чувствительностью и специфичностью и позволяют диагностировать нарушение статуса гидратации приблизительно в половине случаев (от 48 до 70%). При этом данные признаки отсутствуют в 22–38% случаев у больных с гиперволемией, диагностированной инвазивными методами [35, 42]. Согласно данным зарубежных исследователей, повысить диагностическую точность перечисленных клинических симптомов повышения давления наполнения правых камер сердца можно с помощью использования прикроватного фокусного ультразвукового исследования яремных вен [43]. Наряду с этим повыше-

+ “heart failure” produced 30 results including four references relevant to the topic of review. The search in the electronic library eLibrary using keyword “euvolemia” produced 94 results including 16 papers relevant to the subject of interest. The analysis of literature showed that, besides CHF patients, the issue of euvolemia is most relevant for the patients hospitalized to intensive care units and for the patients on hemodialysis [36, 37]. In case of severe or critical condition of a patient and in the presence of technical capabilities, the excessive volume of fluid in the organism is determined primarily through the catheterization of right and left cardiac chambers with direct measurements of filling pressure in the cavities [35, 38]. At the same time, the study ESCAPE analyzed the strategy of using the direct hemodynamic assessment methods in patients with decompensated CHF to timely correct diuretic therapy. The study did not find any significant impact of management tactics on the long-term prognosis of heart failure in patients [39]. At present, the majority of researchers agree that an evaluation of fluid volume and its adequacy for the metabolic demand of organs and systems should be based on the integrative analysis including the assessment of clinical CHF symptoms and signs using special scales. For example, a rating scale of clinical state (RSCS) allows to assess not only the presence of fluid retention, but also the prognosis in patients with heart failure [40]. Besides, the analyses of routine laboratory and instrumental examination data as well as the results of auxiliary methods of studies specific for euvolemia diagnostics are required [41].

The most common methods of euvolemia assessment consist in the detection of clinical signs, but sensitivity and specificity of such an approach are insufficiently high. Indeed, according to data of experts on heart failure from the European Society of Cardiology, the presence of bilateral leg edema has the highest sensitivity (94%) compared with a direct determination of increased filling pressure in the right atrium [35]. However, it has been repeatedly shown that the registration of this sign is possible only at the late stages of excessive fluid accumulation in the organism (4–8 liters), which does not allow for a timely response to onset of water and electrolyte abnormalities in CHF patients. The signs such as a liver size increase, hepatojugular reflux, jugular venous distention, and the presence of jugular pulse are characterized by comparable sensitivity and specificity and allow to diagnose hydration status abnormalities in approximately a half of cases (from 48% to 70%). Moreover, these signs are absent in 22–38% of cases in patients with hypervolemia diagnosed by invasive methods [35, 42]. According to data of foreign researchers, the diagnostic accuracy of above-mentioned clinical symptoms suggesting right cardiac chamber filling pressure elevation may be increased using bedside focused ultrasound examination of jugular veins [43]. Along with it, an increase in the left

ние давления в левых отделах сердца коррелирует с жалобами на одышку в покое и при физической нагрузке, а также ортопноэ (с уровнем чувствительности 50–66%). Наличие третьего тона сердца при аускультации также не позволяет с достаточной точностью судить о развитии застоя жидкости в организме больного ХСН (чувствительность – 73%, специфичность – 42%). Мелкопузырчатые хрипы в легких обладают высокой отрицательной прогностической ценностью с уровнем специфичности, достигающим 90%, но с низким показателем чувствительности, не превышающим 15% [35, 38, 42]. Кроме этого, все вышеперечисленные признаки лишь замыкают патологический каскад задержки жидкости в организме и не могут быть единственными критериями оценки эвolemии при принятии решения о возможной деэскалации диуретической терапии при ХСН. Несколько лет назад впервые был описан новый клинический симптом задержки жидкости в организме больного ХСН, отражающий преимущественно состояние гемодинамики большого круга кровообращения – так называемое бендопноэ – развитие одышки в течение 30 с после наклона туловища вперед. В некоторых исследованиях даже продемонстрирована связь данного симптома с более частым развитием декомпенсации ХСН. Однако, несмотря на доступность методики определения, широкого применения в рутинной клинической практике он пока не получил [44, 45].

Учитывая тот факт, что статус гидратации больного ХСН является величиной непостоянной, зависящей от многих условий внешней среды и состояния гомеостаза организма, важное место в анализе течения ХСН и эффективности диуретической терапии занимает динамический контроль объема выпитой и выделенной за сутки жидкости, при этом, согласно данным литературы, объем выделенной жидкости должен составлять порядка 75% от объема принятой жидкости при состоянии эвolemии [46]. Отклонения соотношения объемов в ту или иную сторону свидетельствуют о нарушении статуса гидратации и требуют коррекции медикаментозной терапии у больных ХСН. Контроль диуреза широко распространен в кардиологических и терапевтических отделениях стационаров ввиду доступности и высокой информативности, возможности своевременного реагирования на недостаточное или избыточное выделение жидкости из организма. Однако ежедневный мониторинг жидкостей практически невозможно осуществить в повседневной жизни пациента на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи ввиду существенного негативного влияния на уровень качества жизни больного в случае необходимости проведения таких подсчетов [32]. При этом приверженность пациентов к прямому подсчету количества выпитой и выделенной жидкости крайне низкая, что негативно отражается на диагностической значимости исследования. Кроме того, сведения о положительном или отрицательном диурезе у больного ХСН никак не коррелируют со степенью нарушения статуса гидратации, объемом избыточной жидкости и величиной давления наполнения камер сердца.

В качестве доступного и информативного метода диагностики эвolemии и контроля над объемом жидкости в организме рекомендуют ежедневное определение веса пациента и при его значительном увеличении за короткий промежуток времени (на 2 кг за 1–3 дня) судят о развитии синдрома задержки жидкости (с уровнем специфичности до 74%) [47]. При этом, согласно современным данным,

cardiac chambers correlates with the complaints of dyspnea at rest and physical exertion and orthopnea (sensitivity value of 50–66%). The presence of a third heart sound during auscultation also does not allow to accurately diagnosing the development of fluid congestion in the organism of CHF patients (sensitivity of 73%, specificity of 42%). The small bubbling sounds in the lungs have a high negative prognostic value with a specificity value reaching 90%, but this sign has a low sensitivity value not exceeding 15% [35, 38, 42]. Besides, all above-mentioned signs merely surround the pathological cascade of fluid retention in the organism and cannot be the only criteria for euolemia assessment in making decision regarding a potential de-escalation of diuretic therapy in CHF. A new clinical symptom of fluid retention in the organism of CHF patients has been described for the first time several years ago. The symptom primarily characterizes the state of systemic circulation hemodynamics and is termed “bendopnea”, i.e. the development of dyspnea within 30 s after forward inclination of body. Some studies also demonstrated the relationships of this symptom with more frequent development of CHF decompensation. However, despite the availability, this method has not gained widespread use yet [44, 45].

Considering the fact that the hydration status of a CHF patient is a non-constant variable depending on many conditions of the environment and hemostasis state in the organism, a dynamic control over the 24-h amounts of consumed and excreted fluid is of high significance for the analysis of CHF course and effectiveness of diuretic therapy. According to literature data, the amount of excreted fluid should be about 75% of consumed fluid in euolemia state [46]. Deviations of fluid balance suggest an abnormal hydration status and require drug therapy in CHF patients. Control over urine output is widely used in cardiac and internal medicine departments of hospitals due to its affordability, high informative value, and possibility of timely response to the insufficient or excessive fluid excretion from the organism. However, daily fluid balance monitoring is hardly possible in everyday life of patients at ambulatory stage due to a significant effect on the quality of patient life when such calculations are required [32]. Moreover, compliance of patients to direct calculation of consumed and excreted fluid is extremely low, which negatively affects diagnostic significance of the study. Besides, data on positive and negative fluid balance in CHF patient do not correlate with a degree of abnormal hydration status, excessive fluid volume, and the values of filling pressure in the cardiac chambers.

Daily measuring patient weight is recommended as a straightforward and informative method of euolemia diagnosis and control over fluid balance in the organism. A significant increase in a patient weight for the short period of time (by 2 kg for 1–3 days) suggests the development of a fluid retention syndrome with the

динамика веса является неспецифичным симптомом, зависящим во многом от алиментарного поведения человека, а также теряющим свою информативность при развитии кахексии на фоне тяжелой сердечной недостаточности [1, 48, 49].

Таким образом, комплексное физикальное обследование способно помочь в диагностике нарушения статуса гидратации, однако суммарная невысокая чувствительность и специфичность показателей диктуют необходимость проведения дополнительных параклинических методов обследования. Так, согласно данным американских ученых, у пациентов с отсутствием клинических симптомов гипергидратации в 65% случаев диагностировалась гиперволемиа по данным дополнительного инструментального обследования [50, 51].

Следующей ступенью к объективной оценке объема жидкости в организме является проведение рутинного лабораторно-инструментального обследования. Увеличение объема циркулирующей крови при повышении количества внутрисосудистой жидкости приводит к развитию гемоделиции с уменьшением величины гематокрита, уровня гемоглобина и эритроцитов в общеклиническом анализе крови. Однако, с одной стороны, оценивать такие изменения можно исключительно в динамике, ввиду высокой персональной вариабельности показателей, с другой стороны, застой жидкости в организме при ХСН обусловлен, в первую очередь, накоплением ее интерстициального компонента, тогда как объем циркулирующей крови может существенно не изменяться или даже уменьшаться в некоторых ситуациях. Таким образом, показатели общеклинического анализа крови обладают недостаточной точностью для достоверной диагностики эуволемиа [52–55].

Наиболее доступным инструментальным методом диагностики застоя в малом круге кровообращения является рентгенография органов грудной клетки [56], однако данное исследование недостаточно информативно на ранних стадиях нарушения гидробаланса организма, а также сопряжено с лучевой нагрузкой для пациента. В связи с этим, согласно современным представлениям, проведение рентгенографии легких в динамике для анализа выраженности легочно-венозного застоя при ХСН не рекомендуется в клинической практике [32, 57]. Разработан более чувствительный способ диагностики легочного застоя – ультразвуковое определение наличия В-линий и их количества в межреберных промежутках при эхографии легких, который является перспективным и доступным методом определения повышения давления наполнения левых отделов сердца. Причем ряд отечественных и зарубежных ученых в своих работах демонстрируют связь количества В-линий, определяемых при ультразвуковом исследовании легких, с отдаленным прогнозом ХСН [42, 58].

В проанализированных публикациях существуют отдельные работы, изучающие специфические изменения почечного кровотока у больных ХСН в отличие от здоровых людей, когда в ответ на быстрое введение избыточного количества жидкости и увеличение объема циркулирующей крови, наблюдалось парадоксальное снижение кровотока в почках еще до регистрации повышенного давления в камерах сердца. Таким образом, ультразвуковое сканирование почек в перспективе может быть использовано для ранней диагностики гиперволемиа у больных сердечной недостаточностью [59].

Безусловно, одним из наиболее информативных неинвазивных методов определения давления наполнения

specificity value up to 74% [47]. Moreover, according to current state of knowledge, the changes in body weight represent a non-specific symptom largely depending on human alimentary behavior and losing its informative value in case of developing cachexia in the presence of severe heart failure [1, 48, 49].

Therefore, a comprehensive physical examination can help diagnosing the abnormal hydration status, but its overall low sensitivity and specificity dictate the necessity of performing additional paraclinic methods of study. Indeed, according to data of American scientists, hypervolemia was diagnosed in 65% of patients with the absence of clinical hyperhydration symptoms according to data of additional instrumental study [50, 51].

The next step to the unbiased assessment of fluid balance in the organism is an administration of routine laboratory and clinical examination. An increase in the circulating blood volume due to an increase in the amount of intravascular fluid leads to the development of hemodilution with a decrease in hematocrit, hemoglobin, and red blood cells in complete hematological analysis. However, on the one hand, such changes may be assessed exclusively in dynamics due to high personal variability of the parameters. On the other hand, fluid retention in the organism is primarily caused by the accumulation of its interstitial component whereas the amount of circulating blood may change insignificantly or even decrease in some situations. Therefore, the parameters of general blood test have insufficient accuracy for proper diagnosis of euvoemia [52–55].

The most affordable instrumental method for diagnosing pulmonary congestion is an X-ray of thoracic organs [56], but this study is insufficiently informative at the early stages of fluid imbalance in the organism and is associated with the radiation exposure to a patient. In this regard, according to current views, chest X-ray over time is not recommended for the analysis of severity of pulmonary vascular congestion in CHF in clinical practice [32, 57]. More sensitive approach to diagnose pulmonary congestion consists in the ultrasound assessment of B-lines and their number in the intercostal spaces during pulmonary echography, which is a promising and affordable method for a detection of elevated filling pressure in the left cardiac chambers. Moreover, some national and foreign scientists demonstrate the associations of chest X-ray B-line number with a long-term CHF prognosis [42, 58].

Among the analyzed publications, there are a few papers reporting the specific changes in the renal blood flow in CHF patients in whom, unlike that in healthy people, a paradoxical decrease in the renal blood flow occurred due to a rapid infusion of excessive amount of fluid and increase in circulating blood volume even before the registration of increased pressure in the cardiac chambers. Therefore, renal ultrasound may be used in the future for early diagnosis of hypovolemia in patients with heart failure [59].

камер сердца является эхокардиографическое исследование с оценкой динамики диаметра просвета нижней полой вены в зависимости от фазы дыхания. При уменьшении диаметра менее 50% во время глубокого вдоха можно заключить о повышении давления наполнения в правом предсердии выше 7 мм рт. ст. (чувствительность – 12%, специфичность – 40%). Для увеличения доступности метода ряд ученых предлагают использовать метод фокусного ультразвукового исследования в оценке коллабирования нижней полой вены во время вдоха у амбулаторных пациентов [60, 61], определяют систолическое давление в правом желудочке по скорости потока трикуспидальной регургитации, что позволяет получить косвенное представление о величине давления в левом предсердии, а также анализируют патологическое изменение соотношения пиков S/D в легочных венах (чувствительность – 83%, специфичность – 72%), скоростей трансмитрального потока и их отношение к скорости движения кольца митрального клапана (чувствительность – 66–92%, специфичность – 28–55%) [35]. Таким образом, ультразвуковое исследование занимает важные позиции в диагностике застойных явлений при ХСН, однако отдельные критерии не обладают достаточной точностью и воспроизводимостью и должны рассматриваться в совокупности с прочими клиническими и параклиническими данными [32, 62].

В проанализированной литературе часто встречаются работы, демонстрирующие высокую чувствительность и специфичность биоимпедансометрии в оценке объема жидкости в организме. Данный метод показал свою состоятельность в определении эуволемии у больных, находящихся на гемодиализе [37]. В последнее время все больше работ посвящено изучению биоимпедансного анализа состава тела у больных ХСН с целью диагностики патологического увеличения жидкости в организме [51, 63, 64]. Дальнейшее развитие данного направления заключается в определении биоимпедансного потенциала отдельных органов и тканей. Так, установлено значительное изменение биоимпедансного потенциала в легких при наличии застоя в малом круге кровообращения [65]. Таким образом, биоимпедансометрия обладает высоким потенциалом в диагностике эуволемии, однако требуется стандартизация методики исследования и критериев оценки статуса гидратации больных ХСН.

Согласно мнению экспертов Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов [35], наиболее перспективным направлением в диагностике эуволемии является разработка новых биохимических маркеров застоя жидкости в организме. Такими маркерами являются мозговой натрийуретический пептид и N-концевой фрагмент его предшественника [66]. Несмотря на доказанную значимость мозгового натрийуретического пептида в диагностике острой или декомпенсированной ХСН [67–69], изменение концентрации данного маркера далеко не всегда объективно отражает динамику объема жидкости в организме, а широкий референсный интервал снижает чувствительность и специфичность показателя в диагностике эуволемии [70–73].

В качестве перспективных биохимических маркеров, отражающих степень гипергидратации организма, в зарубежных публикациях рассматриваются растворимая форма кластера дифференцировки CD146 [74], углеводный антиген СА-125 [75] и адреномедулин [76], концентрация которых, по результатам проведенных исследований, ассоциирована с динамикой статуса гидратации, од-

Echocardiography assessment of changes in the lumen diameter of inferior vena cava depending on the respiratory phase is undoubtedly one of the most informative noninvasive methods for assessing the filling pressure in the cardiac chambers. When the diameter is less than 50% during full inspiration, it may suggest an increase in the right atrial filling pressure over 7 mmHg (sensitivity of 12%, specificity of 40%). To increase the availability of method, some researchers propose using the focused ultrasonic study in the assessment of inferior vena cava collapse index during inspiration in ambulatory patients [60, 61]. It would allow to determine the right ventricular systolic pressure by tricuspid regurgitant flow velocity providing an indirect measure of left atrial pressure and to analyze the pathological changes in S/D peak ratios in the pulmonary veins (sensitivity of 83%, specificity of 72%), transmitral flow velocities, and their ratios to mitral annulus velocity (sensitivity of 66–92%, specificity of 28–55%) [35]. Therefore, ultrasound examination is essential for diagnosing congestion phenomena in CHF, but isolated criteria do not provide enough accuracy and reproducibility and should be considered in combination with other clinical and paraclinic data [32, 62].

The analyzed literature often contains works demonstrating high sensitivity and specificity of bioimpedansometry for the assessment of fluid balance in the organism. This method showed its substantiality for the determination of euvoemia in patients on hemodialysis [37]. In recent years, the number of works focusing on bioimpedance analysis of body composition in CHF patients aimed at diagnosis of pathological increase of fluid amount in the organism has been increasing [51, 63, 64]. Further development in this area requires the determination of bioimpedance potential of individual organs and tissues. Indeed, a significant change in bioimpedance potential in the lungs in the presence of pulmonary congestion has been found [65]. Therefore, bioimpedansometry is highly promising for euvoemia diagnostics. However, the standardization of study method and criteria of hydration status assessment in CHF patients are required.

According to the expert opinion from Heart Failure Association of the European Cardiology Society [35], the development of new biochemical markers of fluid retention in the organism is the most promising area in diagnosing euvoemia. The brain-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of its precursor represent such markers [66]. Despite the fact that significance of brain-type natriuretic peptide in diagnosing acute or decompensated CHF [67–69] has been proven, the changes in concentration of this marker are not always objectively reflect the changes in fluid amount in the organism whereas a wide reference range decreases the sensitivity and specificity of this indicator in diagnosing euvoemia [70–73].

нако их применение на сегодняшний день недостаточно изучено и ограничено научными исследованиями [35]. В проанализированной литературе найдена работа, изучающая такой биохимический маркер, как резистин, который, вопреки предположениям ученых, не коррелировал с эхокардиографическими показателями застоя в системе кровообращения в группе из 120 больных ХСН и, соответственно, не продемонстрировал диагностического потенциала в качестве маркера эвулемии [77].

Таким образом, на основании проанализированной литературы, можно заключить, что основное значение в оценке статуса гидратации больного ХСН на сегодняшний день уделяется комплексной оценке клинических симптомов и признаков. Дополнительные методы исследования, такие как рентгенография органов грудной клетки и эхокардиографическое исследование, успешно используются для уточнения параметров гемодинамики. Особую осторожность следует проявлять в диагностике эвулемии у больных после купирования отеочного синдрома и решении вопроса о возможности перехода на прием поддерживающих доз мочегонных препаратов, в этом случае оптимальный статус гидратации должен быть подтвержден всеми доступными параклиническими методами. Ультразвуковое исследование легких и применение биоимпедансного определения количества жидкости в организме представляются весьма перспективными методами и находятся на пороге широкого внедрения в рутинную клиническую практику, тогда как поиск наиболее оптимального биохимического маркера, отражающего степень задержки жидкости в организме, является одной из первоочередных задач медицинской науки в лечении больных ХСН.

Литература

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475.
2. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–1146. DOI: 10.1136/hrt.2003.025270.
3. Митина Е.В., Стуров Н.В., Кобыляну Г.Н., Мансур Т.Н., Русанова Е.И. Вопросы диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности в амбулаторной практике. *Трудный пациент*. 2018;16(7):8–12.
4. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Кузьмичкина М.А., Рябов В.В., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах. *Кардиология*. 2018;58(S12):18–26. DOI: 10.18087/cardio.2605.
5. Mesquita E.T., Demarchi A.V., dos Santos B.D., de Azevedo M.P.E., Badran P.M., de Almeida R.G.P. et al. Cardiovascular Continuum 25 years – The evolution of an etiopathophysiology model. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2016;29(1):56–64. DOI: 10.5935/2359-4802.20160002.
6. Koshland D.E. Jr. The molecule of year. *Science*. 1992;258(5090):1861. DOI: 10.1126/science.1470903.
7. O'Rourke M.F., Safar M.E., Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc. Med.* 2010;15(6):461–468. DOI: 10.1177/1358863X10382946.
8. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А. и др. Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика 2017». М.: 2017:288.
9. Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Арутюнов Г.П., Котовская Ю.В., Васюк Ю.А., Лопатин Ю.М. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. *Кардиология*. 2018;58(12S):42–72. DOI: 10.18087/cardio.2560.
10. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М., Бенделиани Н.Г. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы. Неотложная медицинская помощь.

Available literature suggests that the promising biochemical markers characterizing a hydration degree of organism include the soluble form of differentiation cluster CD146 [74], carbohydrate antigen CA-125 [75], and adrenomedullin [76] whose concentrations, according to study results, are associated with the changes in a hydration status. However, the use of these markers currently remains insufficiently studied and is limited by scientific research [35]. The analysis of literature revealed the paper focusing on a biochemical marker resistin, which, unlike previously thought, did not correlate with echocardiography parameters of circulatory congestion in the group of 120 patients with CHF and, therefore, did not demonstrate diagnostic potential as a marker of euvoemia [77].

Based on the analysis of available literature, we conclude that the integrative assessment of clinical symptoms and signs currently plays key role in the assessment of hydration status in CHF patients. The additional methods of study such as chest X-ray and echocardiography are successfully used for the accurate assessment of hemodynamic parameters. One should be especially alert in diagnosing euvoemia in patients after the reversal of edema syndrome and in solving the question on a possibility of administering maintenance doses of diuretics, in which case, optimal hydration status should be confirmed by all available paraclinical methods. The ultrasound examination of lungs and the use of bioimpedance assessment of fluid amount in the organism are considered promising methods and may be widely implemented in routine clinical practice whereas a search for the most optimal biochemical marker characterizing a degree of fluid retention in the organism remains one of the primary objectives of medical science aimed at treatment of CHF patients.

References

1. Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Y.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2475.
2. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–1146. DOI: 10.1136/hrt.2003.025270.
3. Mitina E.V., Sturov N.V., Kobylyanu G.N., Mansur T.I., Rusanova E.I. Problems of diagnosis and treatment of chronic heart failure in outpatient practice. *Trudny Patient*. 2018;16(7):8–12 (In Russ.).
4. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Kuzmichkina M.A., Ryabov V.V., Mareev Y.V., Mareev V.Y. Characteristics and treatment of patients with heart failure admitted to a cardiology department in 2002 and 2016. *Kardiologiya*. 2018;58(12S):18–26 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2605.
5. Mesquita E.T., Demarchi A.V., dos Santos B.D., de Azevedo M.P.E., Badran P.M., de Almeida R.G.P. et al. Cardiovascular Continuum 25 years – The evolution of an etiopathophysiology model. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2016;29(1):56–64. DOI: 10.5935/2359-4802.20160002.
6. Koshland D.E. Jr. The molecule of year. *Science*. 1992;258(5090):1861. DOI: 10.1126/science.1470903.
7. O'Rourke M.F., Safar M.E., Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc. Med.* 2010;15(6):461–468. DOI: 10.1177/1358863X10382946.
8. Boitsov S.A., Pogoseva N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Eganyun R.A. et al. National recommendations "Cardiovascular prevention 2017". Moscow; 2017:288 (In Russ.).
9. Orlova I.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P., Kotovskaya Y.V., Vasyuk Yu.A., Lopatin Y.M. et al. Features of diagnostics and treatment

- Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2019;8(1):68–73. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-68-73.
11. Колегова И.И., Черныгина А.И., Козиолова Н.А. Характеристика течения хронической сердечной недостаточности и состояния органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(1):21–26. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-1-21-26.
 12. Тарловская Е.И., Михайлова Ю.В. Хроническая сердечная недостаточность и частота приема нестероидных противовоспалительных средств: возможные риски по данным локального регистра. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):59–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3677.
 13. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014;15(2):67–75. DOI: 10.18087/rhfj.2014.2.1934.
 14. Венгеровский А.И. Фармакология. Курс лекций: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015:736.
 15. Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. *Кардиология*. 2017; 57(4S):19–30. DOI:10.18087/cardio.2433.
 16. Wile D. Diuretics: a review. *Ann. Clin. Biochem.* 2012;49(5):419–431. DOI: 10.1258/acb.2011.011281.
 17. Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А., Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии. М.: ООО «КлиниМед Консалтинг»; 2018:200.
 18. Tsutsui H., Ito H., Kitakaze M., Komuro I., Murohara T., Izumi T. et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Eplerenone in Japanese Patients With Chronic Heart Failure (J-EMPHASIS-HF). *Circ. J.* 2017;82(1):148–158. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0323.
 19. Jacob M.S., Tang W.H. Aldosterone-receptor antagonists in heart failure: insights after EMPHASIS-HF. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2011;8(1):7–13. DOI: 10.1007/s11897-010-0046-0.
 20. Гиляревский С.Р., Бенделиани Н.Г., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Новые клинические аспекты применения эплеренона в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(4):612–620. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-612-620.
 21. Fudim M., O'Connor C.M., Mulder H., Coles A., Bhatt A.S., Ambrosy A.P. et al. Loop diuretic adjustments in patients with chronic heart failure: Insights from HF-ACTION. *Am. Heart J.* 2018;205:133–141. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.06.017.
 22. Dini F.L., Ghio S., Klersy C., Rossi A., Simioniu A., Scelsi L. et al. Effects on survival of loop diuretic dosing in ambulatory patients with chronic heart failure using a propensity score analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2013;67(7):656–664. DOI: 10.1111/ijcp.12144.
 23. Abdel-Qadir H.M., Tu J.V., Yun L., Austin P.C., Newton G.E., Lee D.S. Diuretic dose and long-term outcomes in elderly patients with heart failure after hospitalization. *Am. Heart J.* 2010;160(2):264–271. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.032.
 24. Devroey D., van Casteren V. Symptoms and clinical signs associated with hospital admission and mortality for heart failure. *Cent. Eur. J. Public Health*. 2010;18(4):209–214.
 25. De Vore A.D., Hasselblad V., Mentz R.J., O'Connor C.M., Armstrong P.W., McMurray J.J. et al. Loop diuretic dose adjustments after a hospitalization for heart failure: insights from ASCEND-HF. *Eur. J. Heart Fail.* 2015;17(3):340–346. DOI: 10.1002/ehf.235.
 26. Kiernan M.S., Stevens S.R., Tang W.H.W., Butler J., Anstrom K.J., Birati E.Y. et al. Determinants of Diuretic Responsiveness and Associated Outcomes during Acute Heart Failure Hospitalization: An Analysis From the NHLBI Heart Failure Network Clinical Trials. *J. Card. Fail.* 2018;24(7):428–438. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.02.002.
 27. Faris R.F., Flather M., Purcell H., Poole-Wilson P.A., Coats A.J.S. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;(2):CD003838. DOI: 10.1002/14651858.CD003838.pub3.
 28. Cosin J., Diez J., TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: Results of the TORIC Study. *Eur. J. Heart Fail.* 2002;4(4):507–513. DOI: 10.1016/s1388-9842(02)00122-8.
 29. Rao V.S., Turner J.M., Griffin M., Mahoney D., Asher J., Jeon S. et al. First in human experience with peritoneal direct sodium removal using a zero sodium solution: A new candidate therapy for volume overload. *Circulation*. 2020;14:1043–1053. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043062.
 30. Беленков Ю.Н., Шакарьянц Г.А. Место торасемида в современной терапии хронической сердечной недостаточности. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015;6(93):391–395. DOI: 10.18087/rhfj.2015.6.2158.
 - of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Eurasian Association of Therapists. *Kardiologiia*. 2018;58(12S):42–72 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2560.
 10. Gilyarevsky S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M., Bendeliani N.G. Anemia in patients with heart failure: Current state of the problem. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2019;8(1):68–73 (In Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-68-73.
 11. Kolegova I.I., Chernyavina A.I., Kozioolova N.A. Characteristics of the course of chronic heart failure and the state of target organs in patients with cardiorenal syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(1):21–26 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-1-21-26.
 12. Tarlovskaya E.I., Mikhailova Y.V. Chronic heart failure and the frequency of taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A register-based study on the possible risks. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3677 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3677.
 13. Arutyunov A.G., Rylova A.K., Arutyunov G.P. Registry of hospitalized patients with decompensated circulation ("Pavlov's hospital registr"). Report 2. Clinical significance and prognostic role of some parameters determined during physical and instrumental examination of patients with decompensated circulation. *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15(2):67–75 (In Russ.). DOI: 10.18087/rhfj.2014.2.1934.
 14. Vengerovsky A.I. Pharmacology. Course of lectures: textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2015:736 (In Russ.).
 15. Mareev Y.V., Mareev V.Y. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologiia*. 2017;57(4S):19–30 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2433.
 16. Wile D. Diuretics: a review. *Ann. Clin. Biochem.* 2012;49(5):419–431. DOI: 10.1258/acb.2011.011281.
 17. Arutyunov G.P., Orlova Ja.A., Kozioolova N.A., Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Sokolova A.V. Fundamental and applied aspects of diuretic therapy. Moscow: Klinmed Consulting LLC; 2018:200 (In Russ.).
 18. Tsutsui H., Ito H., Kitakaze M., Komuro I., Murohara T., Izumi T. et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Eplerenone in Japanese Patients With Chronic Heart Failure (J-EMPHASIS-HF). *Circ. J.* 2017;82(1):148–158. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0323.
 19. Jacob M.S., Tang W.H. Aldosterone-receptor antagonists in heart failure: insights after EMPHASIS-HF. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2011;8(1):7–13. DOI: 10.1007/s11897-010-0046-0.
 20. Gilyarevskiy S.R., Bendeliani N.G., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. New Clinical Aspects of Eplerenone Use in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):612-620 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-612-620.
 21. Fudim M., O'Connor C.M., Mulder H., Coles A., Bhatt A.S., Ambrosy A.P. et al. Loop diuretic adjustments in patients with chronic heart failure: Insights from HF-ACTION. *Am. Heart J.* 2018;205:133–141. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.06.017.
 22. Dini F.L., Ghio S., Klersy C., Rossi A., Simioniu A., Scelsi L. et al. Effects on survival of loop diuretic dosing in ambulatory patients with chronic heart failure using a propensity score analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2013;67(7):656–664. DOI: 10.1111/ijcp.12144.
 23. Abdel-Qadir H.M., Tu J.V., Yun L., Austin P.C., Newton G.E., Lee D.S. Diuretic dose and long-term outcomes in elderly patients with heart failure after hospitalization. *American Heart Journal*. 2010;160(2):264–271. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.032.
 24. Devroey D., van Casteren V. Symptoms and clinical signs associated with hospital admission and mortality for heart failure. *Cent. Eur. J. Public Health*. 2010;18(4):209–214.
 25. DeVore A.D., Hasselblad V., Mentz R.J., O'Connor C.M., Armstrong P.W., McMurray J.J. et al. Loop diuretic dose adjustments after a hospitalization for heart failure: Insights from ASCEND-HF. *Eur. J. Heart Fail.* 2015;17(3):340–346. DOI: 10.1002/ehf.235.
 26. Kiernan M.S., Stevens S.R., Tang W.H.W., Butler J., Anstrom K.J., Birati E.Y. et al. Determinants of Diuretic Responsiveness and Associated Outcomes during Acute Heart Failure Hospitalization: An Analysis from the NHLBI Heart Failure Network Clinical Trials. *J. Card. Fail.* 2018;24(7):428–438. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.02.002.
 27. Faris R.F., Flather M., Purcell H., Poole-Wilson P.A., Coats A.J.S. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;(2):CD003838. DOI: 10.1002/14651858.CD003838.pub3.
 28. Cosin J., Diez J., TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: Results of the TORIC Study. *Eur. J. Heart Fail.* 2002;4(4):507–513. DOI: 10.1016/s1388-9842(02)00122-8.
 29. Rao V.S., Turner J.M., Mahoney D., Asher J., Jeon S. et al. First in human experience with peritoneal direct sodium removal using a zero sodium solution: A new candidate therapy for volume over-

31. Костенко В.А., Ситникова М.Ю., Скородумова Е.А., Федоров А.Н., Скородумова Е.Г. Новая шкала оценки двухлетнего прогноза выживаемости для пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар по поводу острой декомпенсированной сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2017;57(6):33–39.
32. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Drazner M.H. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(16):147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
33. Abraham W.T., Adamson P.B., Bourge R.C., Aaron M.F., Costanzo M.R., Stevenson L.W. et al. Wireless Pulmonary Artery Haemodynamic Monitoring in Chronic Heart Failure: A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2011;377(9766):658–666. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60101-3.
34. Yu C.M., Wang L., Chau E., Chan R.H.-W., Kong S.L., Tang M.-O. et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: Correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation*. 2005;112:841–848. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492207.
35. Mullens W., Damman K., Harjola V.-P., Mebazaa A., Brunner-La Rocca H.-P., Martens P. et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2019;21(2):137–155. DOI: 10.1002/ejhf.1369.
36. Balakumar V., Murugan R., Sileanu F.E., Palevsky P., Clermont G., Kellum J.A. Both positive and negative fluid balance may be associated with reduced long-term survival in the critically ill. *Crit. Care Med.* 2017;45(8):749–757. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002372.
37. Khan A., Khan A.H., Adnan A.S., Sulaiman S.A.S., Ahmad N., Gan S.H. Evaluation of factors affecting time to achieve dry weight among hemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy. *Ir. J. Med. Sci.* 2019;188(1):311–319. DOI: 10.1007/s11845-018-1813-2.
38. Gheorghide M., Follath F., Ponikowski P., Barsuk J.H., Blair E.A., Cleland J.G. et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: A scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur. J. Heart Fail.* 2010;12(5):423–433. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq045.
39. Kochav S.M., Flores R.J., Truby L.K., Topkara V.K. Prognostic impact of pulmonary artery pulsatility index (PAPi) in patients with advanced heart failure: Insights from the ESCAPE Trial. *J. Card. Fail.* 2018;24(7):453–459. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.03.008.
40. Мареев Ю.В., Герасимова В.В., Горюнова Т.В., Петрухина А.А., Даниелян М.О., Капанадзе Л.Г. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13(5):255–266.
41. Islam S. The art and science of using diuretics in the treatment of heart failure in diverse clinical settings. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018;1067:47–65. DOI: 10.1007/5584_2018_182.
42. Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Кохан Е.В., Исламова М.Р. Статус и перспективы использования ультразвукового исследования легких в оптимизации ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3666. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3666.
43. Simon M.A., Schnatz R.G., Romeo J.D., Pacella J.J. Bedside ultrasound assessment of jugular venous compliance as a potential point-of-care method to predict acute decompensated heart failure 30-day readmission. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(15):008184. DOI: 10.1161/JAHA.117.008184.
44. Thibodeau J.T., Turer A.T., Gualano S.K., Ayers C.R., Velez-Martinez M., Mishkin J.D. et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail.* 2014;2(1):24–31. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.07.009.
45. Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов Г.П., Гасанова А.Д., Латышев Т.В. Выраженность бендопнеоз как прогностический маркер декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(5):52–57. DOI: 10.32756/0869-5490-2018-5-52-56.
46. Моисеев В.С., Мартынов А.И., Мухина Н.А. Внутренние болезни. В 2 т. Т. 2: учебник; 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013:896.
47. Formiga F., Chivite D., Manito N., Casas S., Llopis F., Pujol R. Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. *Int. J. Card.* 2007;120(2):237–241. DOI: 10.1016/j.ijcard. 2006.10.004.
48. Фомин И.В., Краием Н., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р. и др. Понятие стабильности течения ХСН – приемлемо ли оно для российской практики? *Кардиология*. 2018;58(3):55–63.
- load. *Circulation*. 2020;14:1043–1053. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043062.
30. Belenkov Yu.N., Shakarjants G.A. The place of torasemide in current therapy for chronic heart failure. *Russian Heart Failure Journal*. 2015;16(6):391–395 (In Russ.). DOI: 10.18087/rhfj.2015.6.2158.
31. Костенко В.А., Ситникова М.Ю., Скородумова Е.А., Федоров А.Н., Скородумова Е.Г. New scale for assessment of prognosis of survival for two years after hospitalization because of acute decompensation of heart failure. *Kardiologija*. 2017;57(6):33–39 (In Russ.).
32. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Drazner M.H. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(16):147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
33. Abraham W.T., Adamson P.B., Bourge R.C., Aaron M.F., Costanzo M.R., Stevenson L.W. et al. Wireless Pulmonary Artery Haemodynamic Monitoring in Chronic Heart Failure: A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2011;377(9766):658–666. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60101-3.
34. Yu C.M., Wang L., Chau E., Chan R.H.-W., Kong S.L., Tang M.-O. et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: Correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation*. 2005;112:841–848. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492207.
35. Mullens W., Damman K., Harjola V.-P., Mebazaa A., Brunner-La Rocca H.-P., Martens P. et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2019;21(2):137–155. DOI: 10.1002/ejhf.1369.
36. Balakumar V., Murugan R., Sileanu F.E., Palevsky P., Clermont G., Kellum J.A. Both positive and negative fluid balance may be associated with reduced long-term survival in the critically ill. *Crit. Care Med.* 2017;45(8):749–757. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002372.
37. Khan A., Khan A.H., Adnan A.S., Sulaiman S.A.S., Ahmad N., Gan S.H. Evaluation of factors affecting time to achieve dry weight among hemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy. *Ir. J. Med. Sci.* 2019;188(1):311–319. DOI: 10.1007/s11845-018-1813-2.
38. Gheorghide M., Follath F., Ponikowski P., Barsuk J.H., Blair J.E.A., Cleland J.G. et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: A scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur. J. Heart Fail.* 2010;12(5):423–433. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq045.
39. Kochav S.M., Flores R.J., Truby L.K., Topkara V.K. Prognostic impact of pulmonary artery pulsatility index (PAPi) in patients with advanced heart failure: Insights from the ESCAPE Trial. *J. Card. Fail.* 2018;24(7):453–459. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.03.008.
40. Mareev Y.V., Gerasimova V.V., Goryunova T.V., Petrukhina A.A., Danielyan M.O., Kapanadze L.G. et al. Factors determining prognosis in chronic heart failure: The role of the width and morphology of the QRS complex. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(5):255–266 (In Russ.).
41. Islam S. The art and science of using diuretics in the treatment of heart failure in diverse clinical settings. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018;1067:47–65. DOI: 10.1007/5584_2018_182.
42. Kobalava Z.D., Safarova A.F., Kokhan E.V., Islamova M.R. Lung ultrasound in optimizing management of patients with heart failure: current status and future prospects. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3666 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3666.
43. Simon M.A., Schnatz R.G., Romeo J.D., Pacella J.J. Bedside ultrasound assessment of jugular venous compliance as a potential point-of-care method to predict acute decompensated heart failure 30-day readmission. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(15):008184. DOI: 10.1161/JAHA.117.008184.
44. Thibodeau J.T., Turer A.T., Gualano S.K., Ayers C.R., Velez-Martinez M., Mishkin J.D. et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail.* 2014;2(1):24–31. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.07.009.
45. Dragunov D.O., Sokolova A.V., Arutjunov G.P., Gasanova A.D., Latshev T.V. The severity of bendopnea as a prognostic marker of decompensation of chronic heart failure. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(5):52–57 (In Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2018-5-52-56.
46. Moiseev V.S., Martynov A.I., Mukhina N.A. Internal diseases. In 2 v. V. 2: textbook; 3rd ed., add. Moscow: GEOTAR-Media; 2013:958 (In Russ.).
47. Formiga F., Chivite D., Manito N., Casas S., Llopis F., Pujol R. Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. *Int. J. Card.* 2007;120(2):237–241. DOI: 10.1016/j.ijcard. 2006.10.004.
48. Fomin I.V., Kraiem N., Polyakov D.S., Vinogradova N.G., Valikulova F.Yu., Vaysberg A.R. et al. The notion of CHF course stability: Is it acceptable for Russian practice? *Kardiologija*. 2018;58(3):55–63 (In Russ.).

49. Anker S.D., Ponikowski P., Varney S., Chua T.P., Clark A.L., Webb-Peploe K.M. et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997;349(9058):1050–1053. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)07015-8.
50. Androne A.S., Hryniewicz K., Hudaihed A., Mancini D., Lamanca J., Katz S.D. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *Am. J. Cardiol*. 2004;15;93(10):1254–1259. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.01.070.
51. Маматов Б.М., Клименко А.С., Виллевалде С.В., Кобалава Ж.Д. Оценка статуса гидратации у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Трудный пациент*. 2016;14(10–11):6–9.
52. Testani J.M., Chen J., McCauley B.D., Kimmel S.E., Shannon R.P. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010;122(3):265–272. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275.
53. Testani J.M., Brisco M.A., Chen J., McCauley B.D., Parikh C.R., Tang W.H.W. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: importance of sustained decongestion. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62(6):516–524. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.027.
54. Greene S.J., Gheorghiade M., Vaduganathan M., Ambrosy A.P., Subacius H., Mentz R.J. et al. Haemoconcentration, renal function, and post-discharge outcomes among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: Insights from the EVEREST Trial. *Eur. J. Heart Fail*. 2013;15(12):1401–1411. DOI: 10.1093/eurjhf/hft110.
55. Androne A.S., Katz S.D., Lund L., LaManca J., Hudaihed A., Hryniewicz K. et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107:226–229. DOI: 10.1161/01.cir.0000052623.16194.80.
56. Колядич М.И. Порядковая шкала рентгенологической оценки венозного застоя при хронической сердечной недостаточности. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(1):112–118. DOI: 10.17816/KMJ2020-112.
57. Cardinale L., Priola A.M., Moretti F., Volpicelli G. Effectiveness of chest radiography, lung ultrasound, and thoracic computed tomography in the diagnosis of congestive heart failure. *World J. Radiol*. 2014;6:230–237. DOI: 10.4329/wjr.v6.i6.230.
58. Wooten W.M., Shaffer L.E., Hamilton L.A. Bedside Ultrasound versus Chest Radiography for Detection of Pulmonary Edema: A Prospective Cohort Study. *J. Ultrasound Med*. 2019;38(4):967–973. DOI: 10.1002/jum.14781.
59. Nijst P., Martens P., Dupont M., Tang W.H.W., Mullens W. Intrarenal flow alterations during transition from euvoemia to intravascular volume expansion in heart failure patients. *JACC Heart Failure*. 2017;5(9):672–681. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.05.006.
60. Saha N.M., Barbat J.J., Fedson S., Anderson A., Rich J.D., Spencer K.T. Outpatient use of focused cardiac ultrasound to assess the inferior vena cava in patients with heart failure. *Am. J. Cardiol*. 2015;116(8):1224–1228. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.040.
61. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
62. Beller G.A. Tests that may be overused or misused in cardiology: The Choosing Wisely® campaign. *J. Nucl. Cardiol*. 2012;(19):401–403. DOI: 10.1007/s12350-012-9569-y.
63. Маматов Б.М., Виллевалде С.В., Клименко А.С., Кобалава Ж.Д. Значение биоимпедансного векторного анализа в диагностике субклинического застоя крови у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(5):45–49.
64. Reljin N., Zimmer G., Malyuta Y., Shelley K., Mendelson Y., Blehar D.J. et al. Using support vector machines on photoplethysmographic signals to discriminate between hypovolemia and euvoemia. *PLoS One*. 2018;13(3):0195087. DOI: 10.1371/journal.pone.0195087.
65. Abraham W.T., Compton S., Haas G., Foreman B., Canby R.S., Fichel R. et al. Intrathoracic impedance vs daily weight monitoring for predicting worsening heart failure events: results of the Fluid Accumulation Status Trial (FAST). *Congest. Heart Fail*. 2011;17(2):51–55. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2011.00220.x.
66. Щербатюк О.В., Тыренко В.В., Белевитин А.Б., Свистов А.С., Хубулава Г.Г. Мозговой натрийуретический пептид – генетический код сердечной недостаточности. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2007;17(1):90–95.
49. Anker S.D., Ponikowski P., Varney S., Chua T.P., Clark A.L., Webb-Peploe K.M. et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997;349(9058):1050–1053. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)07015-8.
50. Androne A.S., Hryniewicz K., Hudaihed A., Mancini D., Lamanca J., Katz S.D. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *Am. J. Cardiol*. 2004;15;93(10):1254–1259. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.01.070.
51. Mamatov B.M., Klivenko A.S., Villevalde S.V., Kobalava Zh.D. Hydration status evaluation in patients with decompensated heart failure. *Trudny Patient*. 2016;14(10–11):6–9 (In Russ.).
52. Testani J.M., Chen J., McCauley B.D., Kimmel S.E., Shannon R.P. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010;122(3):265–272. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275.
53. Testani J.M., Brisco M.A., Chen J., McCauley B.D., Parikh C.R., Tang W.H.W. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: Importance of sustained decongestion. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62(6):516–524. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.027.
54. Greene S.J., Gheorghiade M., Vaduganathan M., Ambrosy A.P., Subacius H., Mentz R.J. et al. Haemoconcentration, renal function, and post-discharge outcomes among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: Insights from the EVEREST Trial. *Eur. J. Heart Fail*. 2013;15(12):1401–1411. DOI: 10.1093/eurjhf/hft110.
55. Androne A.S., Katz S.D., Lund L., LaManca J., Hudaihed A., Hryniewicz K. et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107:226–229. DOI: 10.1161/01.cir.0000052623.16194.80.
56. Kolyadich M.I. The ordinal scale of X-ray assessment of venous congestion in chronic heart failure. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(1):112–118 (In Russ.). DOI: 10.17816/KMJ2020-112.
57. Cardinale L., Priola A.M., Moretti F., Volpicelli G. Effectiveness of chest radiography, lung ultrasound, and thoracic computed tomography in the diagnosis of congestive heart failure. *World J. Radiol*. 2014;6:230–237. DOI: 10.4329/wjr.v6.i6.230.
58. Wooten W.M., Shaffer L.E., Hamilton L.A. Bedside Ultrasound versus Chest Radiography for Detection of Pulmonary Edema: A Prospective Cohort Study. *J. Ultrasound Med*. 2019;38(4):967–973. DOI: 10.1002/jum.14781.
59. Nijst P., Martens P., Dupont M., Tang W.H.W., Mullens W.. Intrarenal flow alterations during transition from euvoemia to intravascular volume expansion in heart failure patients. *JACC Heart Failure*. 2017;5(9):672–681. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.05.006.
60. Saha N.M., Barbat J.J., Fedson S., Anderson A., Rich J.D., Spencer K.T. Outpatient use of focused cardiac ultrasound to assess the inferior vena cava in patients with heart failure. *Am. J. Cardiol*. 2015;116(8):1224–1228. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.040.
61. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
62. Beller G.A. Tests that may be overused or misused in cardiology: The Choosing Wisely® campaign. *J. Nucl. Cardiol*. 2012;(19):401–403. DOI: 10.1007/s12350-012-9569-y.
63. Mamatov B.M., Villevalde S.V., Klivenko A.S., Kobalava Z.D. Bioimpedance vector analysis for detecting subclinical congestion in patients with decompensated heart failure. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(5):45–49 (In Russ.).
64. Reljin N., Zimmer G., Malyuta Y., Shelley K., Mendelson Y., Blehar D.J. et al. Using support vector machines on photoplethysmographic signals to discriminate between hypovolemia and euvoemia. *PLoS One*. 2018;13(3):0195087. DOI: 10.1371/journal.pone.0195087.
65. Abraham W.T., Compton S., Haas G., Foreman B., Canby R.S., Fichel R. et al. Intrathoracic impedance vs daily weight monitoring for predicting worsening heart failure events: results of the Fluid Accumulation Status Trial (FAST). *Congest. Heart Fail*. 2011;17(2):51–55. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2011.00220.x.
66. Shherbatjuk O.V., Tyrenko V.V., Belevitin A.B., Svistov A.S., Hubulava G.G. Brain natriuretic peptide—the genetic code of heart failure. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2007;1(17):95–100 (In Russ.).
67. Richards A.M. N-terminal B-type natriuretic peptide in heart failure. *Heart Fail. Clin*. 2018;14(1):27–39. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.08.004.

67. Richards A.M. N-terminal B-type natriuretic peptide in heart failure. *Heart Fail. Clin.* 2018;14(1):27–39. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.08.004.
68. McKie P.M., Burnett J.C. Jr. NT-proBNP: The gold standard biomarker in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68(22):2437–2439. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.001.
69. Никонова Е.С., Суслова Т.Е., Рябов В.В., Шурупов В.С. Мозговой натрийуретический пептид у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при сниженной и сохраненной фракции выброса. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2013;8:21–23.
70. Vaur L., Gueret P., Lievre M., Chabaud S., Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: Observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) Study. *Diabetes Care.* 2003;26(3):855–860. DOI: 10.2337/diacare.26.3.855.
71. Maeder M.T., Mueller C., Pfisterer M.E., Buser P.T., Brunner-la Rocca H.P. Use of B-type natriuretic peptide outside of the emergency department. *Int. J. Cardiol.* 2008;127(1):5–16. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.10.018.
72. Letsas K.P., Filippatos G.S., Pappas L.K., Mihos C.C., Markou V., Alexanian I.P. et al. Determinants of plasmaNT-pro-BNP levels in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin. Res. Cardiol.* 2009;98:101–106. DOI: 10.1007/s00392-008-0728-8.
73. Stienen S., Salah K., Moons A.H., Bakx A.L., van Pol P., Kortz R.A.M. et al. NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?). *Circulation.* 2018;137(16):1671–1683. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029882.
74. Gayat E., Caillard A., Laribi S., Mueller C., Sadoune M., Seronde M.-F. et al. Soluble CD146, a new endothelial biomarker of acutely decompensated heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2015;199:241–247. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.07.039.
75. Nunez J., Llacer P., Bertomeu-Gonzalez V., Bosch M.J., Merlos P., Garcia-Blas S. et al. Carbohydrate Antigen-125-guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A Randomized Study. *JACC Heart Fail.* 2016;4:833–843. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.06.007.
76. Kremer D., Ter Maaten J.M., Voors A.A. Bio-adrenomedullin as a potential quick, reliable, and objective marker of congestion in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20:1363–1365. DOI: 10.1002/ejhf.1245.
77. Turgay Ö.Y., Yıldırım A., Sade L.E., Hasırcı S.H., Kozan H., Özçalık E. et al. Is there a relationship between resistin levels and left ventricular end-diastolic pressure? *Anatol. J. Cardiol.* 2018;19(4):267–272. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.66181.
68. McKie P.M., Burnett J.C. Jr. NT-proBNP: The gold standard biomarker in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68(22):2437–2439. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.001.
69. Nikonova E.S., Suslova T.E., Ryabov V.V., Shurupov V.S. The cerebral sodium uretic peptide in patients with chronic cardiac insufficiency under decreased and preserved ejection fraction. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2013;8:21–23 (In Russ.).
70. Vaur L., Gueret P., Lievre M., Chabaud S., Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) Study. *Diabetes Care.* 2003;26(3):855–860. DOI: 10.2337/diacare.26.3.855.
71. Maeder M.T., Mueller C., Pfisterer M.E., Buser P.T., Brunner-la Rocca H.P. Use of B-type natriuretic peptide outside of the emergency department. *Int. J. Cardiol.* 2008;127(1):5–16. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.10.018.
72. Letsas K.P., Filippatos G.S., Pappas L.K., Mihos C.C., Markou V., Alexanian I.P. et al. Determinants of plasmaNT-pro-BNP levels in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin. Res. Cardiol.* 2009;98:101–106. DOI: 10.1007/s00392-008-0728-8.
73. Stienen S., Salah K., Moons A.H., Bakx A.L., van Pol P., Kortz R.A.M. et al. NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?). *Circulation.* 2018;137(16):1671–1683. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029882.
74. Gayat E., Caillard A., Laribi S., Mueller C., Sadoune M., Seronde M.-F. et al. Soluble CD146, a new endothelial biomarker of acutely decompensated heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2015;199:241–247. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.07.039.
75. Nunez J., Llacer P., Bertomeu-Gonzalez V., Bosch M.J., Merlos P., Garcia-Blas S. et al. Carbohydrate Antigen-125-guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A Randomized Study. *JACC Heart Fail.* 2016;4:833–843. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.06.007.
76. Kremer D., Ter Maaten J.M., Voors A.A. Bio-adrenomedullin as a potential quick, reliable, and objective marker of congestion in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20:1363–1365. DOI: 10.1002/ejhf.1245.
77. Turgay Ö.Y., Yıldırım A., Sade L.E., Hasırcı S.H., Kozan H., Özçalık E. et al. Is there a relationship between resistin levels and left ventricular end-diastolic pressure? *Anatol. J. Cardiol.* 2018;19(4):267–272. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.66181.

Информация о вкладе авторов

Гарганеева А.А. – разработка концепции, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Кужелева Е.А. – разработка концепции, анализ литературы, написание текста рукописи.

Мареев В.Ю. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сведения об авторах

Гарганеева Алла Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9488-6900.
E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

Кужелева Елена Андреевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8070-2234.
E-mail: snigireva1209@rambler.ru.

Мареев Вячеслав Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-7285-2048.
E-mail: prof_mareev@ossn.ru.

 **Кужелева Елена Андреевна**, e-mail: snigireva1209@rambler.ru.

Information on author contributions

Garganeeva A.A. – concept development, verification of essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Kuzheleva E.A. – concept development, literature analysis, and writing the manuscript.

Mareev V.Yu. – verification of essential intellectual content and final approval of the manuscript for publication.

Information about the authors

Alla A. Garganeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9488-6900.
E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

Elena A. Kuzheleva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8070-2234.
E-mail: snigireva1209@rambler.ru.

Vyacheslav Yu. Mareev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Scientist, Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0002-7285-2048.
E-mail: prof_mareev@ossn.ru.

 **Elena A. Kuzheleva**, e-mail: snigireva1209@rambler.ru.

Received April 28, 2020

Поступила 28.04.2020

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-26-34>
УДК 616.1:616.23/.24-002.2]-02-092

Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких: этиопатогенетическая взаимосвязь и клиническое значение (обзор литературы)

А.М. Чаулин^{1, 2}, Д.В. Дупляков^{1, 2}

¹ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, 443070, Российская Федерация, Самара, ул. Аэродромная, 43

² Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) часто сосуществуют. Коморбидность ССЗ и ХОБЛ является серьезной современной медико-социальной проблемой. В этой статье рассматриваются основные факторы риска, которые являются общими для ХОБЛ и ССЗ: курение, воспаление, малоподвижный образ жизни, старение, окислительный стресс. Также обсуждаются патогенетические механизмы, лежащие в основе связи между ХОБЛ и ССЗ.

Ключевые слова:	коморбидность, полиморбидность, факторы риска, патофизиология, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких: этиопатогенетическая взаимосвязь и клиническое значение (обзор литературы). <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):26–34. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-26-34 .

Cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease: etiopathogenetic relationship and clinical significance (literature review)

Aleksey M. Chaulin^{1, 2}, Dmitry V. Duplyakov^{1, 2}

¹ Samara Regional Cardiology Dispensary, 43, Aerodromnaya str., Samara, 443070, Russian Federation

² Samara State Medical University, 89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) often coexist. Comorbidity of CVD and COPD is a serious modern medical and social problem. This article discusses the main risk factors that are common for COPD and CVD: smoking, inflammation, a sedentary lifestyle, aging, and oxidative stress. Pathogenetic mechanisms underlying the relationship between COPD and CVD are also discussed.

 Чаулин Алексей Михайлович, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com.

Keywords:	comorbidity, polymorbidity, risk factors, pathophysiology, cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease: etiopathogenetic relationship and clinical significance (literature review). <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):26–34. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-26-34 .

Введение

Под термином «коморбидность», введенным А. Feinstein (1970), следует понимать сосуществование и взаимодействие нескольких хронических заболеваний у одного и того же пациента, при этом одно из заболеваний является основным, а другие (дополнительные) возникают во время течения основного заболевания [1, 2]. Другой нередко используемый термин «полиморбидность» означает наличие у пациента нескольких заболеваний, которые необязательно могут находиться в причинно-следственной связи. Поэтому в данном случае не выделяют основного и дополнительного заболевания, т. е. одно заболевание необязательно более значимое, чем другие. Тем самым полиморбидность является более широким понятием, которое ориентировано на весь комплекс заболеваний пациента [3]. В то же время данные различия между терминами коморбидности и полиморбидности могут быть весьма условны, и они часто используются как синонимы [2]. Огромное множество исследований, посвященных изучению патогенетических механизмов, выявили многочисленные причинно-следственные взаимосвязи между самыми различными заболеваниями.

С проблемой сочетания нескольких заболеваний у одного и того же больного в большей степени встречаются геронтологи, поскольку старение неуклонно сопровождается снижением компенсаторных возможностей всех органов и тканей. По данным систематического обзора, у пациентов 18 лет полиморбидность выявлена всего у 12,9%, тогда как у пациентов старше 65 лет она обнаружена почти у всех (95,1%) [4]. Помимо старения общепринятыми факторами риска коморбидности/полиморбидности считаются женский пол, избыточный вес, низкий социально-экономический статус и уровень образования [2, 3].

В этом обзоре мы сосредоточились на обсуждении взаимосвязи между хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), поражающими две различные системы органов. ХОБЛ и многие ССЗ (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), аритмии, инсульт), имеющие примерно одинаковые факторы риска и высокую распространенность, очень часто встречаются у одного и того же пациента. Во многих исследованиях представлены доказательства того, что у пациентов с ХОБЛ распространенность ССЗ выше по сравнению с общей популяцией. Так, в крупном метаанализе показано, что у пациентов с ХОБЛ в два раза чаще диагностировались ССЗ по сравнению с пациентами без ХОБЛ [отношение шансов (ОШ) = 2,46; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,02–3,00] [5].

Одними из самых часто наблюдаемых ССЗ у пациентов с ХОБЛ являются ИБС, сердечная недостаточность, аритмии, инсульт и заболевания периферических артерий (ЗПА). Распространенность ИБС у людей с ХОБЛ

варьирует примерно от 20 до 60% в зависимости от обследованной популяции [5–7]. По данным исследования Н.Ю. Григорьевой, острые сердечно-сосудистые катастрофы, в частности инфаркт миокарда, возникают значительно чаще у пациентов, страдающих одновременно ИБС и ХОБЛ, по сравнению с пациентами, у которых – только ИБС (без ХОБЛ) [8]. Сердечная недостаточность у пациентов с ХОБЛ встречается в диапазоне 10–30%. Распространенность аритмий и инсультов у больных с ХОБЛ составляет в среднем 10–20% [5–10], а ЗПА были выявлены примерно у 9% лиц с ХОБЛ [11, 12].

Кроме того, между данными заболеваниями существует и обратная связь, а именно: у пациентов с различными ССЗ часто встречается ХОБЛ. Так, у пациентов с сердечной недостаточностью ХОБЛ диагностируется в 13–39% случаев, при ИБС – примерно в трети случаев, а при аритмиях ХОБЛ встречается у 10–20% пациентов [6]. В крупном исследовании ALICE (Airflow Limitation in Cardiac Diseases in Europe) ограничение воздушного потока отмечено у 30,5% пациентов, посетивших 15 кардиологических больниц в 9 странах. При этом около 70% человек с ограничением воздушного потока не страдали известными легочными заболеваниями [13].

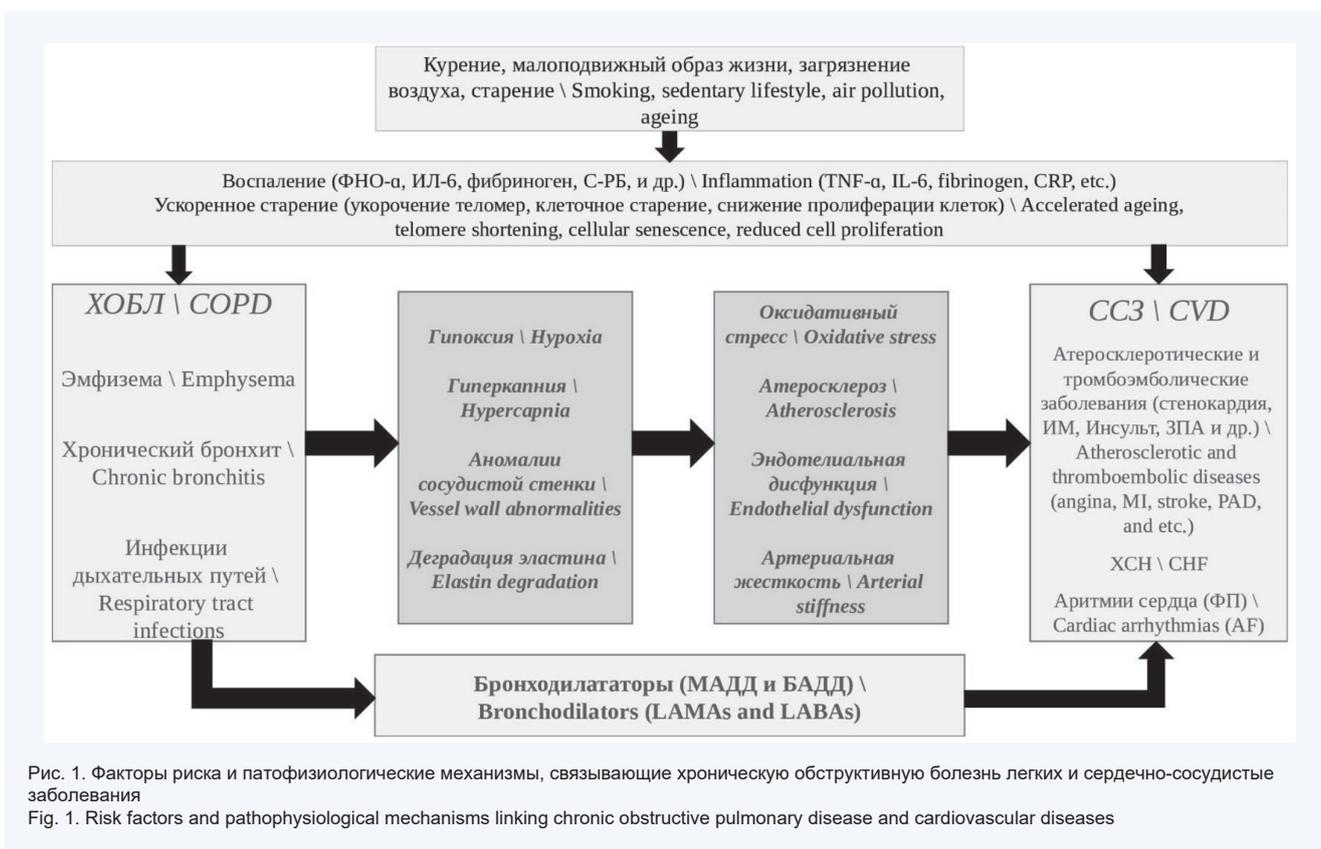
В настоящее время коморбидность ССЗ и ХОБЛ является серьезной медико-социальной проблемой. Сочетание данных заболеваний приводит к изменению симптоматики, что, соответственно, отражается на особенностях диагностики. Кроме того, коморбидность ССЗ и ХОБЛ значительно утяжеляет состояние пациента, гораздо чаще приводя к ограничению работоспособности (инвалидизации) и летальному исходу [14, 15].

Общие факторы риска и патогенетические механизмы для ССЗ и ХОБЛ

Проведенные многочисленные исследования эпидемиологического, клинического и экспериментального характера выявили существование ряда общих факторов риска для ССЗ и ХОБЛ: курение, малоподвижный образ жизни, старение, воспалительные процессы, сахарный диабет. Помимо общих факторов риска, связывающих ССЗ и ХОБЛ, между данными состояниями обнаружены сложные многокомпонентные патофизиологические взаимодействия, которые, пожалуй, на сегодняшний день являются малоизученными (рис. 1).

Курение и воспалительные реакции. Среди факторов риска, объединяющих ХОБЛ и ССЗ, курение и воспалительные процессы, бесспорно, занимают лидирующие позиции.

Курение провоцирует развитие воспалительных реакций во всем организме человека, тем самым способствуя хроническому системному воспалению, которое принимает участие в формировании, разрыве и росте атеросклеротических бляшек, что приводит к ИБС, а также сердечной недостаточности [16, 17].



Вдыхание сигаретного дыма и других пылевых вредных веществ (кадмий, кремний и др.) приводит к усилению воспалительного ответа, нарушению нормальных механизмов защиты и восстановления легких, сужению и ремоделированию небольших дыхательных путей и деструкции паренхимы легких с развитием эмфиземы. Существуют убедительные доказательства устойчивого (первичного и/или вторичного) системного воспалительного ответа при ХОБЛ, который усиливается при утяжелении болезни и во время обострения. Это подтверждается значительным ростом сывороточных биомаркеров воспаления (С-реактивного белка и др.) [18–20].

Системный воспалительный ответ, ассоциированный с ХОБЛ, был предложен в качестве возможного патогенетического механизма, связывающего ХОБЛ и повышенный риск развития ССЗ [21, 22]. Данная гипотеза предполагает, что хроническое воспаление, связанное с ХОБЛ, способствует образованию и росту атеросклеротических бляшек, которые в периоды острой воспалительной стимуляции (например, при инфекциях дыхательных путей) вызывают разрыв бляшки с последующим возникновением острого сердечно-сосудистого события. В нескольких исследованиях было обнаружено, что у пациентов со стабильной ХОБЛ и коморбидной ССЗ уровни ряда воспалительных биомаркеров (количество лейкоцитов, нейтрофилов, концентрации фибриногена, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6 и др.) выше, чем у пациентов с ХОБЛ без коморбидной ССЗ [23]. Кроме того, по данным S.F. Man и соавт., циркулирующие уровни С-реактивного белка ассоциированы с ускоренным снижением объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), а также были связаны с повышенной смертностью среди пациентов с ХОБЛ [ОШ = 4,03 (95%

ДИ 1,23–13,21)] [24]. Наиболее существенное повышение плазменных воспалительных биомаркеров отмечено во время и/или сразу после обострения и когда риск развития острых сердечно-сосудистых событий (острые коронарные синдромы и инсульты) является высоким [25]. В дополнение, ХОБЛ ассоциируется с увеличением раннего маркера атеросклероза – толщины слоя интимы медиа (ТИМ), которая, в свою очередь, ассоциируется с более высокой сердечно-сосудистой смертностью [26].

В то же время, согласно другим данным, роль системного воспаления в формировании коморбидности ССЗ/ХОБЛ не является столь важной. Так, в нескольких исследованиях противовоспалительное лечение ХОБЛ (статины) не показало убедительных преимуществ в отношении влияния на обострение ХОБЛ и параметры сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХОБЛ [27, 28].

Малоподвижный образ жизни (гиподинамия). Сидячий или малоподвижный образ жизни является одним из факторов риска ССЗ и ХОБЛ, способствуя нарушению метаболизма (ожирению, сахарному диабету), психоэмоциональным расстройствам и др. Так, в ряде исследований отмечено улучшение состояния пациента с ХОБЛ/ССЗ при регулярной физической активности. По данным систематического обзора литературы D. Seidel и соавт., физически менее активные пациенты с ХОБЛ гораздо чаще нуждались в госпитализации по сравнению с более активными пациентами [29]. По данным клинического исследования H. Van Remoortel и соавт., отсутствие физической активности у пациентов с ХОБЛ является независимым фактором риска развития двух и более сопутствующих заболеваний [30]. Однако следует понимать, что польза от физической нагрузки при

ХОБЛ весьма умеренна и ограничивается динамической легочной гиперинфляцией, следствием которой является одышка [31].

Старение. При старении организма человека происходят многочисленные изменения органов и систем, проявляющиеся на разных уровнях организации, что значительно способствует коморбидности. Среди данных изменений важную роль в этиопатогенезе ХОБЛ и ССЗ могут играть: укорочение длины теломер лейкоцитов, клеточное старение эндотелиальных клеток и снижение у них способности пролиферации [32]. Так, в ряде исследований у пациентов с ХОБЛ было зарегистрировано возрастное укорочение теломер, старение и снижение пролиферации эндотелиальных клеток [33–35]. При этом данные возрастные изменения также были вовлечены в патогенез атеросклероза. По данным исследования А. Venetos и соавт., длина теломер в лейкоцитах как у мужчин, так и у женщин, обратно коррелирует с возрастом. Укорочение длины теломер ассоциировано с повышенной жесткостью артериальной стенки, которая, в свою очередь, является предиктором острых ишемических событий и смерти [36]. Клеточное старение сосудистых эндотелиоцитов играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и атерогенезе [37]. Учитывая, что при старении коморбидность ССЗ и ХОБЛ значительно возрастает (с 12,9 до 95,1%, по данным С. Violan и соавт. [4]), у категорий пожилых пациентов данный фактор риска, возможно, является самым важным.

При ХОБЛ отмечается выраженная деградация гликопротеина эластина в коже, легких и стенке артерий эластического и мышечно-эластического типов, которая усиливается с возрастом. У пациентов с эмфизематозной формой ХОБЛ деградация эластина была более выражена. Экспрессия ферментов, ответственных за протеолитическую деградацию эластина (матричных металлопротеиназ-2 и -9), была также увеличена у пациентов с ХОБЛ. У всех возрастных пациентов, в особенности у бывших курильщиков, деградация эластина оказалась тесно связанной с тяжестью эмфиземы, ОФВ1 и жесткостью стенки артерий. Таким образом, системная деградация эластина, опосредованная повышенной протеолитической активностью матричных металлопротеиназ, является еще одним дополнительным патогенетическим механизмом у пациентов с ХОБЛ и ССЗ [38].

У пациентов по мере потери эластических структур ткани легких развивается эмфизема, для которой характерна потеря эластической отдачи легких. По данным исследования F.C. Sciruba и соавт., потеря эластической отдачи способствует развитию легочной артериальной гипертензии и дисфункции правых камер сердца [39]. Однако другая группа исследователей (J.A. Falk и соавт.) получила противоречивые результаты, согласно которым корреляция между эластической отдачей легкого и легочной гемодинамикой при тяжелой эмфиземе легких отсутствует [40].

С возрастом также нарушается баланс прооксидантных и антиоксидантных механизмов, что приводит к усилению окислительного стресса.

Окислительный стресс. Общеизвестно, что местный и системный оксидативный стресс участвуют в развитии как ХОБЛ, так и ССЗ (ИБС, инсульта и др.). Хотя в исследованиях было продемонстрировано, что активные формы кислорода (АФК) (супероксидный радикал, гидро-

ксильный радикал, оксид азота и др.) принимают участие в патогенезе атеросклероза и усилении воспалительных реакций, прямых доказательств, что усиление оксидативного стресса при ХОБЛ способствует повышению риска развития ИБС, мало [26]. Другие исследователи, напротив, считают, что окислительный стресс, вызывая эндотелиальную дисфункцию сосудов головного мозга, может независимо увеличивать риск возникновения инсульта [41].

Окислительный стресс также вызывает нарушение функционирования белков сиртуинов (SIRT1, SIRT3 и SIRT6) и белков семейства FOXO (англ. forkhead box protein), которые способны замедлять преждевременное старение легких, сосудистых эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, что обеспечивает защиту от атеросклероза. Эти белки и молекулярные механизмы их функционирования являются перспективными терапевтическими мишенями для предотвращения развития/прогрессирования ХОБЛ и ССЗ [42].

Другие факторы и патогенетические механизмы, лежащие в основе развития/прогрессирования ССЗ при ХОБЛ

Гипоксия. У пациентов с ХОБЛ зачастую возникает длительная или периодическая гипоксия, которая, в свою очередь, может способствовать прогрессированию атеросклероза за счет: усиления системного воспаления, окислительного стресса, образования пенистых клеток, активации молекул клеточной адгезии в эндотелиоцитах. Хроническая гипоксия нередко сопровождается ремоделированием сосудов легких (утолщением ТИМ) [43] и эндотелиальной дисфункцией легочной артерии. Данное нарушение может постепенно способствовать формированию легочной гипертензии при ХОБЛ, что, в свою очередь, будет сопровождаться перегрузкой правых отделов сердца и развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [44].

Загрязнение атмосферного воздуха. Загрязнение воздуха является глобальной проблемой и вносит существенный вклад в утяжеление болезнью. За последние 25 лет отмечается увеличение загрязнения воздуха, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Мелкие пылевые частицы (диаметр менее 2,5 мкм) оказывают вредное воздействие как на легкие, так и на сердце, они могут усугубить существовавшие ранее заболевания и повысить смертность от ССЗ и ХОБЛ [45].

Гипертрофия правых отделов сердца («хроническое легочное сердце») и дисфункция правого желудочка. При прогрессировании ХОБЛ часто развивается легочная гипертензия, что приводит к перегрузке правого желудочка с дальнейшей его гипертрофией и декомпенсацией (дисфункцией) вследствие постепенно нарастающей дистрофии и гибели кардиомиоцитов, замещения их рубцовой тканью. Дисфункцию правого желудочка при ХОБЛ можно установить при помощи методов функциональной диагностики (электрокардиография и эхокардиография) и лабораторной диагностики (определение в сыворотке крови кардиоспецифических тропонинов – маркеров альтерации миокарда и натрийуретических пептидов – маркеров растяжения миокарда). Повышение кардиальных тропонинов при ХОБЛ происходит из-за вовлечения в патологический процесс миокарда. По данным систематического обзора N. Chaudary и соавт., включившего девять оригинальных исследований, обнаруживается

тесная прямая связь между уровнем кардиальных тропонинов и смертностью у пациентов с обострением ХОБЛ [46]. M.G. Harvey и соавт. сообщили, что при обострениях ХОБЛ у 25% (58 из 225) пациентов уровень умеренно чувствительного тропонина I (ms-TnI) был повышен, при этом у большинства данных пациентов признаки ишемии отсутствовали [47]. Механизмы повышения сердечных тропонинов при ХОБЛ являются множественными и, вероятно, далеко не всегда связаны с ишемией миокарда. Возможность обнаружения повышенных уровней кардиоспецифических тропонинов зависит не только от степени тяжести и наличия обострений/осложнений, но и от чувствительности методов определения тропонинов [48, 49]. Современные высокочувствительные иммуноанализы (high sensitive, hs-Tn) способны определять крайне малые концентрации тропонинов (менее 1 нг/л) в сыворотке крови, выявляя тем самым даже самые незначительные повреждения миокарда. При этом повышенные кардиальные тропонины при многих заболеваниях, довольно часто не связанных с инфарктом миокарда, можно использовать в качестве прогностических маркеров [50, 51]. Так, по данным многоцентрового когортного исследования COSYCONET ($n = 2085$), высокочувствительный тропонин I (hs-TnI) был обнаружен в сыворотке крови у 96,9%, средние концентрации – 3,8 нг/мл (IQR 2,5–6,6 нг/мл). У 1,8% пациентов концентрации тропонина превысили верхний нормативный порог (99 перцентиль), равный 27 нг/л. Кроме того, было показано, что hs-TnI является сильным независимым предиктором смерти у пациентов со стабильной ХОБЛ [52].

Препараты для лечения ХОБЛ. Проблема кардиологической безопасности препаратов для лечения ХОБЛ весьма актуальна. Используемые для лечения ХОБЛ бронходилататоры (антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия и агонисты β -адренорецепторов длительного действия) долгое время считались основным фармакологическим средством лечения ХОБЛ, несмотря на ряд данных, свидетельствующих о том, что их применение может увеличить риск возникновения ССЗ или ухудшить уже существующее сопутствующее ССЗ [53, 54]. По данным исследования A. Gershon и соавт., у пациентов, принимающих β -агонисты длительного действия, отмечено повышение сердечно-сосудистого риска [ОШ = 1,31 (1,12–1,52)]. У пациентов, принимающих антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия, сердечно-сосудистый риск также был повышен [ОШ = 1,14 (1,01–1,28)]. Данные пациенты подвержены повышенному риску возникновения аритмий и сердечной недостаточности [55]. Главная проблема, возникающая при терапии β -агонистами, обусловлена увеличением активации симпатической нервной системы, что приводит к аритмиям [56]. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) обычно применяют в комбинации вместе с β -агонистами у пациентов с более высоким риском обострений. Существуют данные, согласно которым ИГКС снижают смертность от ССЗ при ХОБЛ, однако они также могут усиливать фибрилляцию предсердий, желудочковые аритмии и сердечную недостаточность [53]. Использовать теofilлин при ХОБЛ следует с особой осторожностью, поскольку существует высокий риск возникновения тахикардий, в частности мерцательной аритмии [53, 57, 58].

Клиническое значение

Учитывая вышесказанное, становится очевидным, что ССЗ значительно распространены у пациентов с ХОБЛ, что имеет важное клиническое значение. Так, наличие ХОБЛ значительно повышает риск развития ССЗ, в частности, ИБС и инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и аритмий, а также ЗПА. Патологические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи ССЗ и ХОБЛ, являются сложными и многогранными и требуют дальнейшего изучения и уточнения. Расширение знаний о понимании патогенетических путей, связывающих ХОБЛ и ССЗ, является важной целью, поскольку это приведет к открытию новых терапевтических целей и пересмотру старых, что имеет первостепенное значение для ведения коморбидных пациентов [59].

Однако, несмотря на всеобщее признание связи ХОБЛ с ССЗ, существует проблема недостаточной выявляемости (диагностики) и, соответственно, лечения ССЗ при ХОБЛ и ХОБЛ при ССЗ. Из числа ССЗ сердечная недостаточность остается одним из самых недооцененных сопутствующих заболеваний, уступая только депрессии и беспокойству. Пациенты с ХОБЛ имеют повышенную смертность после инфаркта миокарда по сравнению с пациентами без ХОБЛ. В исследовании K.J. Rothnie и соавт. было показано, что связано с задержкой в постановке диагноза, задержками в проведении реперфузии при инфаркте миокарда, уменьшении использования ангиографии после инфаркта миокарда и препаратов для вторичной профилактики, в особенности β -адреноблокаторов [60]. Несмотря на то, что β -адреноблокаторы значительно снижают заболеваемость и смертность у многих пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС/инфарктом миокарда в анамнезе, они по-прежнему не назначаются из-за боязни вызвать бронхоспазм у пациентов с ХОБЛ [15, 61, 62]. По мнению ряда исследователей, применять β -адреноблокаторы при сочетании ХОБЛ/ССЗ следует с осторожностью, необходимо учитывать важное обстоятельство: терапию нужно начинать в период ремиссии заболевания, при этом использовать минимальные дозы с постепенным увеличением [15, 62].

Заключение

Таким образом, ССЗ и ХОБЛ взаимосвязаны, часто встречаются у одного и того же пациента, повышая вероятность неблагоприятных исходов. Они имеют одинаковые факторы риска (курение, воспаление, гиподинамия, окислительный стресс). Патогенетические механизмы, связывающие ХОБЛ и ССЗ, являются сложными и многокомпонентными и в то же время недостаточно изученными. При этом часто отмечается недостаточная диагностика сердечных проблем (ССЗ при ХОБЛ) и легочных проблем (ХОБЛ при ССЗ), что значительно ухудшает прогноз пациентов. Ввиду столь частой распространенности сочетания ХОБЛ при ССЗ, пожалуй, следует использовать комплекс методов (оценка функции легких, электрокардиография, эхокардиография) при наличии у пациентов легочных и сердечных симптомов. Относительно проведения лекарственной терапии, в частности использования β -адреноблокаторов, также существуют противоречивые мнения, и требуются дальнейшие исследования с целью их уточнения.

Литература

- Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J. Chronic. Dis.* 1970;23(7):455–468. DOI: 10.1016/0021-9681(70)90054-8.
- Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология.* 2018;58(S9):29–38. DOI: 10.18087/cardio.2562.
- Turner A., Mulla A., Booth A., Aldridge S., Stevens S., Battye F. et al. An evidence synthesis of the international knowledge base for new care models to inform and mobilise knowledge for multispecialty community providers (MCPs). *Syst. Rev.* 2016;5(1):167. DOI: 10.1186/s13643-016-0346-x.
- Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G., Salisbury C., Blom J., Freitag M. et al. Prevalence, determinants and patterns of comorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. *PLoS One.* 2014;9(7):e102149. DOI: 10.1371/journal.pone.0102149.
- Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J.M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2015;3(8):631–639. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
- Roversi S., Fabbri L.M., Sin D.D., Hawkins N.M., Agusti A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;194(11):1319–1336. DOI: 10.1164/rccm.201604-0690SO.
- Mullerova H., Agusti A., Erqou S., Mapel D.W. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest.* 2013;144(4):1163–1178. DOI: 10.1378/chest.12-2847.
- Григорьева Н.Ю., Майорова М.В., Королева М.Е., Самолук М.О. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2019;91(1):44–47. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000027.
- Lahousse L., Tiemeier H., Ikram M.A., Brusselle G.G. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. *Respir. Med.* 2015;109(11):1371–1380. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.07.014.
- Morgan A.D., Sharma C., Rothnie K.J., Potts J., Smeeth L., Quint J.K. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017;14(5):754–765. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201611-932SR.
- Houben-Wilke S., Jorres R.A., Bals R., Franssen F.M., Glaser S., Holle R. et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;195(2):189–197. DOI: 10.1164/rccm.201602-0354OC.
- Brusselle G., Bracke K., De Pauw M. Peripheral artery disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;195(2):148–150. DOI: 10.1164/rccm.201608-1712ED.
- Franssen F.M., Soriano J.B., Roche N., Bloomfield P.H., Brusselle G., Fabbri L.M. et al. Lung function abnormalities in smokers with ischemic heart disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;194(5):568–576. DOI: 10.1164/rccm.201512-2480OC.
- Divo M., Cote C., de Torres J.P., Casanova C., Marin J.M., Pinto-Plata V. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(2):155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
- Беленков Ю.Н., Цветкова О.А., Привалова Е.В., Ан Г.В., Ильгисонис И.С., Воронкова О.О. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: место терапии современными β-адреноблокаторами. *Кардиология.* 2019;59(6):48–55. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.n458.
- Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135–1143. DOI: 10.1161/hc0902.104353.
- Paulus W.J., Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(4):263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574–580. DOI: 10.1136/thx.2003.019588.
- De Torres J.P., Cordoba-Lanus E., Lopez-Aguilar C., de Fuentes M.M., de Garcini M.A., Aguirre-Jaime A. et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2006;27(5):902–907. DOI: 10.1183/09031936.06.00109605.
- Hurst J.R., Donaldson G.C., Perera W.R., Wilkinson T.M., Bilello J.A., Hagan G.W. et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174(8):867–874. DOI: 10.1164/rccm.200604-506OC.
- Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003;107(11):1514–1519. DOI: 10.1161/01.cir.0000056767.69054.b3.
- Roversi S., Roversi P., Spadafora G., Rossi R., Fabbri L.M. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014;44(1):93–102. DOI: 10.1111/eci.12181.
- Celli B.R., Locantore N., Yates J., Tal-Singer R., Miller B.E., Bakke P. et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;185(10):1065–1072. DOI: 10.1164/rccm.201110-1792OC.
- Man S.F., Connett J.E., Anthonisen N.R., Wise R.A., Tashkin D.P., Sin D.D. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61(10):849–853. DOI: 10.1136/thx.2006.059808.
- Marchetti N., Ciccolella D.E., Jacobs M.R., Crookshank A., Gaughan J.P., Kashem M.A. et al. Hospitalized acute exacerbation of COPD impairs flow and nitroglycerin-mediated peripheral vascular dilation. *COPD.* 2011;8(2):60–65. DOI: 10.3109/15412555.2011.558541.
- Maclay J.D., MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest.* 2013;143(3):798–807. DOI: 10.1378/chest.12-0938.
- Criner G.J., Connett J.E., Aaron S.D., Albert R.K., Bailey W.C., Casaburi R. et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(23):2201–2210. DOI: 10.1056/NEJMoa1403086.
- John M.E., Cockcroft J.R., McKeever T.M., Coward W.R., Shale D.J., Johnson S.R. et al. Cardiovascular and inflammatory effects of simvastatin therapy in patients with COPD: a randomized controlled trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015;10:211–221. DOI: 10.2147/COPD.S76061.
- Seidel D., Cheung A., Suh E.S., Raste Y., Atakhorrami M., Spruit M.A. Physical inactivity and risk of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(8):1015–1019. DOI: 10.5588/ijtld.12.0050.
- Van Remoortel H., Hornikx M., Langer D., Burtin C., Everaerts S., Verhamme P. et al. Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;189(1):30–38. DOI: 10.1164/rccm.201307-1240OC.
- Katajisto M., Kupiainen H., Rantanen P., Lindqvist A., Kilpelainen M., Tikkanen H. et al. Physical inactivity in COPD and increased patient perception of dyspnea. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012;7:743–755. DOI: 10.2147/COPD.S35497.
- Barnes P.J. Senescence in COPD and Its Comorbidities. *Ann. Rev. Physiol.* 2017;79:517–539. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034314.
- Savale L., Chaouat A., Bastuji-Garin S., Marcos E., Boyer L., Maitre B. et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009;179(7):566–571. DOI: 10.1164/rccm.200809-1398OC.
- Tsuji T., Aoshiba K., Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174(8):886–893. DOI: 10.1164/rccm.200509-1374OC.
- Tuder R.M., Yoshida T., Fijalkowka I., Biswal S., Petrache I. Role of lung maintenance program in the heterogeneity of lung destruction in emphysema. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006;3(8):673–679. DOI: 10.1513/pats.200605-124SF.
- Benetos A., Okuda K., Lajemi M., Kimura M., Thomas F., Skumick J. et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension.* 2001;37(2Pt2):381–385. DOI: 10.1161/01.hyp.37.2.381.
- Minamoto T., Miyauchi H., Yoshida T., Ishida Y., Yoshida H., Komuro I. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002;105(13):1541–1544. DOI: 10.1161/01.cir.0000013836.85741.17.
- Maclay J.D., McAllister D.A., Rabinovich R., Haq I., Maxwell S., Hartland S. et al. Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012;67(7):606–612. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200949.
- Sciurba F.C., Rogers R.M., Keenan R.J., Slivka W.A., Gorscan J., Ferison P.F. et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N. Engl. J. Med.* 1996;334(17):1095–1099. DOI: 10.1056/NEJM199604253341704.
- Falk J.A., Martin U.J., Scharf S., Criner G.J. Lung elastic recoil does not correlate with pulmonary hemodynamics in severe emphysema. *Chest.* 2007;132(5):1476–1484. DOI: 10.1378/chest.07-0041.
- Austin V., Crack P.J., Bozinovski S., Miller A.A., Vlahos R. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin. Sci. (Lond.).* 2016;130(13):1039–1050. DOI: 10.1042/CS20160043.

42. Kida Y., Goligorsky M.S. Sirtuins, Cell Senescence, and Vascular Aging. *Can. J. Cardiol.* 2016;32(5):634–641. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.11.022.
43. Wright J.L., Petty T., Thurlbeck W.M. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial. *Lung.* 1992;170(2):109–124. DOI: 10.1007/bf00175982.
44. Dinh-Xuan A.T., Higenbottam T.W., Clelland C.A., Pepke-Zaba J., Cremona G., Butt A.Y. et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1991;324(22):1539–1547. DOI: 10.1056/NEJM199105303242203.
45. Cohen A.J., Brauer M., Burnett R., Anderson H.R., Frostad J., Estep K. et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet.* 2017;389(10082):1907–1918. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
46. Chaudary N., Geraci S.A. Prognostic value of cardiac-specific troponins in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a systematic review. *J. Miss. State Med. Assoc.* 2014;55(2):40–44.
47. Harvey M.G., Hancox R.J. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg. Med. Australas.* 2004;16(3):212–215. DOI: 10.1111/j.1742-6723.2004.00589.x.
48. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Базюк Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология.* 2019;59(11):66–75. DOI: 10.18087/cardio.2019.11.n414.
49. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019;8(4):103–115. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115.
50. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(2):13–23. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12002.
51. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(2):24–35. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12003.
52. Waschki B., Alter P., Zeller T., Magnussen C., Neumann J.T., Twerenbold R. et al. High-sensitivity troponin I and all-cause mortality in patients with stable COPD: An analysis of the COSYCONET study. *Eur. Respir. J.* 2019;12:1901314. DOI: 10.1183/13993003.01314-2019.
53. Lahousse L., Verhamme K.M., Stricker B.H., Brusselle G.G. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir. Med.* 2016;4(2):149–164. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00518-4.
54. Decramer M., Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir. Med.* 2013;1(1):73–83. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70060-7.
55. Gershon A., Croxford R., Calzavara A., To T., Stanbrook M.B., Upshur R. et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern. Med.* 2013;173(13):1175–1185. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.1016.
56. Heindl S., Lehnert M., Criege C.P., Hasenfuss G., Andreas S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164(4):597–601. DOI: 10.1164/ajrcm.164.4.2007085.
57. Donohue J.F., Hanania N.A., Make B., Miles M.C., Mahler D.A., Curry L. et al. One-year safety and efficacy study of arformoterol tartrate in patients with moderate to severe COPD. *Chest.* 2014;146(6):1531–1542. DOI: 10.1378/chest.14-0117.
58. Dong Y.H., Lin H.H., Shau W.Y., Wu Y.C., Chang C.H., Lai M.S. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax.* 2013;68(1):48–56. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201926.
59. Agustí A., Noell G., Brugada J., Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir. Med.* 2017;5(12):935–945. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30434-4.
60. Rothnie K.J., Smeeth L., Herrett E., Pearce N., Hemingway H., Wedzicha J. et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart.* 2015;101(14):1103–1110. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307251.
61. Quint J.K., Herrett E., Bhaskaran K., Timmis A., Hemingway H., Wedzicha J.A. et al. Effect of β blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic health-care records. *BMJ.* 2013;347:f6650. DOI: 10.1136/bmj.f6650.
62. Lipworth B., Wedzicha J., Devereux G., Vestbo J., Dransfield M.T. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur. Respir. J.* 2016;48(3):880–888. DOI: 10.1183/13993003.01847-2015.

References

1. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J. Chronic. Dis.* 1970;23(7):455–468. DOI: 10.1016/0021-9681(70)90054-8.
2. Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity – a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologija.* 2018;58(S9):29–38 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2562.
3. Turner A., Mulla A., Booth A., Aldridge S., Stevens S., Battye F. et al. An evidence synthesis of the international knowledge base for new care models to inform and mobilise knowledge for multispecialty community providers (MCPs). *Syst. Rev.* 2016;5(1):167. DOI: 10.1186/s13643-016-0346-x.
4. Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G., Salisbury C., Blom J., Freitag M. et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. *PLoS One.* 2014;9(7):e102149. DOI: 10.1371/journal.pone.0102149.
5. Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J.M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2015;3(8):631–639. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
6. Roversi S., Fabbri L.M., Sin D.D., Hawkins N.M., Agustí A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;194(11):1319–1336. DOI: 10.1164/rccm.201604-0690SO.
7. Mullerova H., Agustí A., Erqou S., Mapel D.W. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest.* 2013;144(4):1163–1178. DOI: 10.1378/chest.12-2847.
8. Grigoryeva N.Y., Maiorova M.V., Korolyova M.E., Samolyuk M.O. Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Therapeutic Archive.* 2019;91(1):44–47. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000027.
9. Lahousse L., Tiemeier H., Ikram M.A., Brusselle G.G. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. *Respir. Med.* 2015;109(11):1371–1380. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.07.014.
10. Morgan A.D., Sharma C., Rothnie K.J., Potts J., Smeeth L., Quint J.K. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017;14(5):754–765. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201611-932SR.
11. Houben-Wilke S., Jorres R.A., Bals R., Franssen F.M., Glaser S., Holle R. et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;195(2):189–197. DOI: 10.1164/rccm.201602-0354OC.
12. Brusselle G., Bracke K., De Pauw M. Peripheral artery disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;195(2):148–150. DOI: 10.1164/rccm.201608-1712ED.
13. Franssen F.M., Soriano J.B., Roche N., Bloomfield P.H., Brusselle G., Fabbri L.M. et al. Lung function abnormalities in smokers with ischemic heart disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;194(5):568–576. DOI: 10.1164/rccm.201512-2480OC.
14. Divo M., Cote C., de Torres J.P., Casanova C., Marin J.M., Pinto-Plata V. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(2):155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
15. Belenkov Y.N., Tsvetkova O.A., Privalova E.V., An G.V., Ilgisonis I.S., Voronkova O.O. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases: Place of therapy with modern β -adrenoblockers. *Kardiologija.* 2019;59(6):48–55 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2019.6.n458.
16. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135–1143. DOI: 10.1161/hc0902.104353.
17. Paulus W.J., Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(4):263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
18. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574–580. DOI: 10.1136/thx.2003.019588.

19. De Torres J.P., Cordoba-Lanus E., Lopez-Aguilar C., de Fuentes M.M., de Garcini M.A., Aguirre-Jaime A. et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2006;27(5):902–907. DOI: 10.1183/09031936.06.00109605.
20. Hurst J.R., Donaldson G.C., Perera W.R., Wilkinson T.M., Billello J.A., Hagan G.W. et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174(8):867–874. DOI: 10.1164/rccm.200604-506OC.
21. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003;107(11):1514–1519. DOI: 10.1161/01.cir.0000056767.69054.b3.
22. Roversi S., Roversi P., Spadafora G., Rossi R., Fabbri L.M. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014;44(1):93–102. DOI: 10.1111/eci.12181.
23. Celli B.R., Locantore N., Yates J., Tal-Singer R., Miller B.E., Bakke P. et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;185(10):1065–1072. DOI: 10.1164/rccm.201110-1792OC.
24. Man S.F., Connett J.E., Anthonisen N.R., Wise R.A., Tashkin D.P., Sin D.D. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61(10):849–853. DOI: 10.1136/thx.2006.059808.
25. Marchetti N., Ciccolella D.E., Jacobs M.R., Crookshank A., Gaughan J.P., Kashem M.A. et al. Hospitalized acute exacerbation of COPD impairs flow and nitroglycerin-mediated peripheral vascular dilation. *COPD.* 2011;8(2):60–65. DOI: 10.3109/15412555.2011.558541.
26. MacLay J.D., MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest.* 2013;143(3):798–807. DOI: 10.1378/chest.12-0938.
27. Criner G.J., Connett J.E., Aaron S.D., Albert R.K., Bailey W.C., Casaburi R. et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(23):2201–2210. DOI: 10.1056/NEJMoa1403086.
28. John M.E., Cockcroft J.R., McKeever T.M., Coward W.R., Shale D.J., Johnson S.R. et al. Cardiovascular and inflammatory effects of simvastatin therapy in patients with COPD: a randomized controlled trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015;10:211–221. DOI: 10.2147/COPD.S76061.
29. Seidel D., Cheung A., Suh E.S., Raste Y., Atakhorrami M., Spruit M.A. Physical inactivity and risk of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(8):1015–1019. DOI: 10.5588/ijtld.12.0050.
30. Van Remoortel H., Hornikx M., Langer D., Burtin C., Everaerts S., Verhamme P. et al. Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;189(1):30–38. DOI: 10.1164/rccm.201307-1240OC.
31. Katajisto M., Kupiainen H., Rantanen P., Lindqvist A., Kilpelainen M., Tikkanen H. et al. Physical inactivity in COPD and increased patient perception of dyspnea. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012;7:743–755. DOI: 10.2147/COPD.S35497.
32. Barnes P.J. Senescence in COPD and Its Comorbidities. *Ann. Rev. Physiol.* 2017;79:517–539. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034314.
33. Savale L., Chauat A., Bastuji-Garin S., Marcos E., Boyer L., Maitre B. et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009;179(7):566–571. DOI: 10.1164/rccm.200809-1398OC.
34. Tsuji T., Aoshiba K., Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174(8):886–893. DOI: 10.1164/rccm.200509-1374OC.
35. Tudor R.M., Yoshida T., Fijalkowka I., Biswal S., Petrache I. Role of lung maintenance program in the heterogeneity of lung destruction in emphysema. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006;3(8):673–679. DOI: 10.1513/pats.200605-124SF.
36. Benetos A., Okuda K., Lajemi M., Kimura M., Thomas F., Skurnick J. et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension.* 2001;37(2Pt2):381–385. DOI: 10.1161/01.hyp.37.2.381.
37. Minamino T., Miyauchi H., Yoshida T., Ishida Y., Yoshida H., Komuro I. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002;105(13):1541–1544. DOI: 10.1161/01.cir.0000013836.85741.17.
38. MacLay J.D., McAllister D.A., Rabinovich R., Haq I., Maxwell S., Hartland S. et al. Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012;67(7):606–612. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200949.
39. Sciruba F.C., Rogers R.M., Keenan R.J., Sliwka W.A., Gorcsan J., Fererson P.F. et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N. Engl. J. Med.* 1996;334(17):1095–1099. DOI: 10.1056/NEJM199604253341704.
40. Falk J.A., Martin U.J., Scharf S., Criner G.J. Lung elastic recoil does not correlate with pulmonary hemodynamics in severe emphysema. *Chest.* 2007;132(5):1476–1484. DOI: 10.1378/chest.07-0041.
41. Austin V., Crack P.J., Bozinovski S., Miller A.A., Vlahos R. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin. Sci. (Lond.)*. 2016;130(13):1039–1050. DOI: 10.1042/CS20160043.
42. Kida Y., Goligorsky M.S. Sirtuins, Cell Senescence, and Vascular Aging. *Can. J. Cardiol.* 2016;32(5):634–641. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.11.022.
43. Wright J.L., Petty T., Thurlbeck W.M. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial. *Lung.* 1992;170(2):109–124. DOI: 10.1007/bf00175982.
44. Dinh-Xuan A.T., Higenbottam T.W., Clelland C.A., Pepke-Zaba J., Cremona G., Butt A.Y. et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1991;324(22):1539–1547. DOI: 10.1056/NEJM199105303242203.
45. Cohen A.J., Brauer M., Burnett R., Anderson H.R., Frostad J., Estep K. et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet.* 2017;389(10082):1907–1918. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
46. Chaudary N., Geraci S.A. Prognostic value of cardiac-specific troponins in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a systematic review. *J. Miss. State Med. Assoc.* 2014;55(2):40–44.
47. Harvey M.G., Hancox R.J. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg. Med. Australas.* 2004;16(3):212–215. DOI: 10.1111/j.1742-6723.2004.00589.x.
48. Chauhin A.M., Karslyan L.S., Bazyuk E.V., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Clinical and diagnostic value of cardiac markers in human biological fluids. *Kardiologija.* 2019;59(11):66–75 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2019.11.n414.
49. Chauhin A.M., Karslyan L.S., Grigorieva E.V., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Metabolism of cardiac troponins (literature review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(4):103–115 (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115.
50. Chauhin A.M., Duplyakov D.V. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2019;7(2):13–23 (In Russ.). DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12002.
51. Chauhin A.M., Duplyakov D.V. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 2. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2019;7(2):24–35 (In Russ.). DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12003.
52. Waschki B., Alter P., Zeller T., Magnussen C., Neumann J.T., Twerenbold R. et al. High-sensitivity troponin I and all-cause mortality in patients with stable COPD: An analysis of the COSYCONET study. *Eur. Respir. J.* 2019;12:1901314. DOI: 10.1183/13993003.01314-2019.
53. Lahousse L., Verhamme K.M., Stricker B.H., Brusselle G.G. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir. Med.* 2016;4(2):149–164. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00518-4.
54. Decramer M., Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir. Med.* 2013;1(1):73–83. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70060-7.
55. Gershon A., Croxford R., Calzavara A., To T., Stanbrook M.B., Upshur R. et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern. Med.* 2013;173(13):1175–1185. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.1016.
56. Heindl S., Lehnert M., Criege C.P., Hasenfuss G., Andreas S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164(4):597–601. DOI: 10.1164/ajrcm.164.4.2007085.
57. Donohue J.F., Hania N.A., Make B., Miles M.C., Mahler D.A., Curry L. et al. One-year safety and efficacy study of arformoterol tartrate in patients with moderate to severe COPD. *Chest.* 2014;146(6):1531–1542. DOI: 10.1378/chest.14-0117.
58. Dong Y.H., Lin H.H., Shau W.Y., Wu Y.C., Chang C.H., Lai M.S. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax.* 2013;68(1):48–56. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201926.
59. Agustí A., Noell G., Brugada J., Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir. Med.* 2017;5(12):935–945. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30434-4.
60. Rothnie K.J., Smeeth L., Herrett E., Pearce N., Hemingway H., Wedzicha J. et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary

disease. *Heart*. 2015;101(14):1103–1110. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307251.

61. Quint J.K., Herrett E., Bhaskaran K., Timmis A., Hemingway H., Wedzicha J.A. et al. Effect of β blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK elec-

tronic healthcare records. *BMJ*. 2013;347:f6650. DOI: 10.1136/bmj.f6650.

62. Lipworth B., Wedzicha J., Devereux G., Vestbo J., Dransfield M.T. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur. Respir. J.* 2016;48(3):880–888. DOI: 10.1183/13993003.01847-2015.

Информация о вкладе авторов

Чаулин А.М. – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Дупляков Д.В. – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Сведения об авторах

Чаулин Алексей Михайлович, врач, Самарский областной клинический кардиологический диспансер; ассистент кафедры, Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2712-0227.

E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com.

Дупляков Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части, Самарский областной клинический кардиологический диспансер; профессор кафедры, Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6453-2976.

E-mail: duplyakov@yahoo.com.

 **Чаулин Алексей Михайлович**, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com.

Information on author contributions

Chaulin A.M. – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, and consent to be fully responsible for the content of the article.

Duplyakov D.V. – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, and consent to be fully responsible for the content of the article.

Information about the authors

Aleksey M. Chaulin, Medical Doctor, Pathologist, Samara Regional Cardiology Dispensary; Lecturer Assistant, Samara State Medical University. ORCID 0000-0002-2712-0227.

E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com.

Dmitry V. Duplyakov, Dr. Sci. (Med.), Director Deputy for Medical Issues, Samara Regional Cardiology Dispensary; Professor, Samara State Medical University. ORCID 0000-0002-6453-2976.

E-mail: duplyakov@yahoo.com.

 **Aleksey M. Chaulin**, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com.

Received February 14, 2020

Поступила 14.02.2020

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-35-43>
УДК 616.12-008.46-036.11/.12:616.61-008.64]-07-08

Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности и почечная дисфункция. Диагностика, лечение

С.Л. Глизер, О.А. Штегман, М.М. Петрова

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации,
660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Аннотация

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в XXI веке имеет очень важное значение как медицинская, экономическая и социальная проблема. Острая декомпенсация ХСН (ОДХСН) является частой причиной госпитализации и смертности больных ХСН. В статье представлен анализ встречаемости, прогностического значения, особенностей возникновения почечной недостаточности у больных с ОДХСН, а также влияния различных групп препаратов, используемых в лечении ОДХСН, на функцию почек, выявлены особенности их применения в условиях ухудшения функционального состояния почек.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность, острая декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, почечная дисфункция, кардиоренальный синдром, диуретики.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Глизер С.Л., Штегман О.А., Петрова М.М. Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности и почечная дисфункция. Диагностика, лечение. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):35–43. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-35-43 .

Acute decompensation of chronic heart failure and renal dysfunction. Diagnosis and treatment

Sofia L. Glizer, Oleg A. Shtegman, Marina M. Petrova

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky,
1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Abstract

Chronic heart failure (CHF) is an essential medical, economic, and social problem of the 21st century. Acute decompensated heart failure (ADHF) is a common cause of hospitalization and mortality in patients with CHF. The article presents the analysis of frequency, prognostic significance, and features of renal failure onset in ADHF patients, as well as the effects of various groups of drugs used in the treatment of ADHF on the kidney function. Special aspects of administering these drugs are elucidated in the context of deteriorating kidney function.

Keywords:	chronic heart failure, acute decompensation of chronic heart failure, chronic kidney disease, kidney damage, renal dysfunction, cardiorenal syndrome, diuretic.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Glizer S.L., Shtegman O.A., Petrova M.M. Acute decompensation of chronic heart failure and renal dysfunction. Diagnosis and treatment. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):35–43. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-35-43 .

Глизер Софья Львовна, e-mail: sofiaglizer@mail.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – синдром, возникающий вследствие нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, проходящий в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем и сопровождающийся недостаточной перфузией органов и тканей организма [1]. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ОДХСН) – период течения ХСН, который проявляется быстрым ухудшением симптомов сердечной недостаточности (СН), требует экстренной госпитализации пациента для проведения интенсивной терапии. Наиболее часто пациентов с ОДХСН беспокоит тяжелая одышка, которая возникает из-за застоя жидкости в легких, что является одним из основных проявлений данного состояния. Следовательно, устранение избытка жидкости должно быть основной целью лечения. Кроме того, существуют убедительные доказательства, что при застое жидкости в легких прогноз течения заболевания ухудшается [2].

Почки являются основным органом выведения жидкости, но у многих пациентов с острой СН (ОСН) отмечает-

ся изначальная дисфункция почек в виде снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), или наблюдается ухудшение функции почек при госпитализации. Учитывая тесную связь между работой почек и сердца, описанную еще в 1836 г. Р. Брайтом [3], нарушение сердечной функции может вызвать почечную дисфункцию, которая была обозначена как кардиоренальный синдром (КРС). В 2008 г. С. Ронко и соавт. [4] классифицировали КРС на 5 типов (табл. 1), главным образом, по пораженным органам и течению заболевания. КРС представляет собой закономерное звено движения пациента по кардиоренальному континууму, обозначая одновременное наличие у больного СН и почечной недостаточности (ПН). КРС имеется у 32–90,3% больных с СН [5]. КРС разделяют на острый и хронический типы. Острый тип КРС представляет собой острое повреждение почек (ОПП) при ОДХСН, хронический КРС – развитие хронической болезни почек (ХБП) при ХСН. По данным литературы, первый тип КРС, который отвечает за развитие почечной дисфункции в клинической ситуации ОСН, более распространен среди госпитализированных пациентов с ОСН [2].

Таблица 1. Типы кардиоренального синдрома [2, 6]

Table 1. Types of cardiorenal syndrome [2, 6]

Типы Type	Название Term	Механизмы Mechanisms	Клинические случаи Clinical cases
1	Острый кардиоренальный синдром Acute cardiorenal syndrome	Резкое ухудшение функции сердца, приводящее к повреждению почек Abrupt worsening of cardiac function leading to kidney injury	Острое почечное повреждение при остром коронарном синдроме, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, тромбоз легочной артерии, после коронароангиографии, хирургических вмешательств на сердце Acute kidney injury in acute coronary syndrome, acute decompensation of chronic heart failure, pulmonary thromboembolism, after coronary angiography, and after heart surgery
2	Хронический кардиоренальный синдром Chronic cardiorenal syndrome	Хронические заболевания сердца, вызывающие хроническое повреждение почек Chronic cardiac abnormalities causing progressive chronic kidney injury	Хроническая болезнь почек при хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, кардиомиопатий, пороков сердца и др. Chronic kidney injury in chronic heart failure caused by coronary heart disease, arterial hypertension, cardiomyopathy, heart defects, etc.
3	Острый ренокардиальный синдром Acute renocardiac syndrome	Резкое ухудшение функции почек, вызывающее острую кардиальную патологию Abrupt worsening of renal function causing acute heart disorder	Артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, нарушение ритма и проводимости сердца при острой патологии почек Arterial hypertension, acute coronary syndrome, acute decompensation of chronic heart failure, cardiac rhythm and conduction disorders in acute kidney injury
4	Хронический ренокардиальный синдром Chronic renocardiac syndrome	Хронические заболевания почек, способствующие ухудшению функции сердца Chronic kidney disease contributing to decreased cardiac function	Патология сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, кальциноз структур сердца, клапанные пороки сердца, инфаркт миокарда) при хронической болезни почек Pathology of the cardiovascular system (arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, calcification of the heart structures, valvular heart disease, myocardial infarction) in case of chronic kidney disease
5	Вторичный кардиоренальный синдром Secondary cardiorenal syndrome	Системные повреждения, вызывающие повреждения сердца и почек Systemic condition causing both cardiac and renal dysfunction	Диабет, сепсис Diabetes, sepsis

Патофизиология кардиоренального синдрома

Существует общепринятая схема развития КРС, в котором особое внимание уделяется неспособности слабого сердца генерировать достаточный поток [3], что в итоге приводит к преренальной гипоперфузии. В свою очередь, недостаточный афферентный почечный поток активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, вовлекая в процесс симпатическую нервную систему и секрецию вазопрессина-аргинина, что способствует задержке жидкости в организме, вместе с чем увели-

чивается преднагрузка, нарушается насосная функция сердца. Тем не менее, отсутствие достаточного потока лишь частично объясняет патофизиологию КРС. Однако, по данным реестра острой декомпенсированной СН (ADHERE), повышение креатинина в сыворотке крови одинаково встречалось как в группе пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ), так и в группе, имеющей сохранную систолическую функцию, в том числе были пациенты с повышенными показателями артериального давления (АД) [3]. На базе терапевтических и кардиоло-

гических отделений ГКБ № 64 г. Москвы [7] был проведен ретроспективный анализ историй болезни 421 пациента с ХСН II–IV функционального класса (ФК) и систолической дисфункцией в стадии компенсации, средний возраст которых составил $60,0 \pm 9,7$ лет. В обследованной группе больных с систолической стабильной ХСН (II–IV ФК по NYHA) стойкое снижение СКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, соответствующее III ХБП, зафиксировано у 41% (174) пациентов. G.L. Smith и соавт. [8] в метаанализе 7 исследований с ХСН ($n = 16106$) и 2 исследований с ОСН ($n = 54305$) выявили увеличение риска смерти в отдаленном периоде при тяжелом почечном поражении (СКФ $< 53 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) на 56%. Более того, ухудшение функции почек было ассоциировано с повышением смертности в течение 6 мес. на 47%. В метаанализе K. Damman и соавт. ($n = 18634$) [9] показано, что ухудшение функции почек приводит к повышению риска смерти на 61% и риска повторных госпитализаций на 30% в течение 2–6 мес. наблюдения. В ранее проведенном метаанализе из 16 исследований, включающих 80098 пациентов [2], увеличение смертности на 47% за один год было связано с ухудшением почечной функции, а увеличение смертности на 33% – с увеличением уровня сывороточного креатинина на 1 мг/дл. D.E. Forman и соавт. [10] сообщили, что из 1004 пациентов с ОДХСН ухудшение почечной функции было связано с риском увеличения смертности в 7,5 раз и увеличением вероятности осложнений в 2,1 раза. Таким образом, мы полагаем, что есть четко установленная связь между наличием у больных СН с почечной дисфункцией и увеличением риска повторной госпитализации и смертности, связанной с ухудшением течения сердечно-сосудистых заболеваний, что еще раз объясняет необходимость ранней диагностики и рационального лечения данной группы пациентов.

Методы оценки функции почек

Согласно клиническим рекомендациям, основным методом оценки функции почек является определение СКФ, которая может быть рассчитана клиренсовыми методами либо при помощи специальных формул по концентрации в сыворотке крови креатинина, при этом расчетный метод является наиболее доступным [11]. Из существующих формул наиболее совершенной является формула СКД-ЕРІ. Расчет по этой формуле по сравнению с другими формулами (Кокрофта – Голта, MDRD) дает результаты, наиболее точно сопоставимые с данными, полученными при оценке клиренса mTc -ДТПА, в том числе и при сохранной функции почек [11]. При определении СКФ методами измерения клиренса экзогенных веществ радиофармпрепаратов (РФП) (^{51}Cr -ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота, меченная ^{51}Cr , и 99mTc -ДТПА – диэтилентриаминопентаацетат, меченный 99mTc) после их однократного введения полученные значения СКФ считают наиболее точными [12, 13]. Однако широко данные методы не используются ввиду требований наличия разрешения на работу с РФП и необходимости специального оборудования [14]. Для пациентов с хронической дисфункцией почек после трансплантации почек, а также у пациентов, получающих противоопухолевые препараты, точное определение СКФ имеет важное значение, и методы определения СКФ по клиренсу экзогенных маркеров ^{51}Cr -ЭДТА или 99mTc -ДТПА рекомендованы как наиболее статистически значимые [14]. Определение СКФ

рационально использовать, когда требуется особо точная оценка состояния функции почек, для определения безопасной дозы препарата, в том числе с нефротоксичным эффектом, а также для решения вопроса о необходимости заместительной почечной терапии.

В последнее время в качестве альтернативного маркера оценки состояния функции почек рассматривается цистатин С. Преимущество определения почечной дисфункции с использованием цистатина С в том, что его уровень, в отличие от креатинина, не зависит от мышечной массы, что позволяет наиболее точно определять СКФ у людей с нестандартным телосложением, дефицитом мышечной массы, ожирением, сахарным диабетом, а также у беременных. Уровень цистатина С в сыворотке крови более динамично меняется по сравнению с креатинином, что дает большие преимущества в ранней диагностике ОПП [11]. В настоящее время разработана формула для определения СКФ по уровню цистатина С, однако данный метод используется редко ввиду дороговизны.

Одними из методов оценки почечной дисфункции являются качественные/полуколичественные и количественные оценки выделения альбумина и общего белка с мочой. Качественную оценку альбуминурии/протеинурии выполняют при помощи тест-полосок, однако данный метод характеризуется большой погрешностью и больше подходит в качестве скрининговых исследований. Для количественного метода наиболее чувствительными методами являются фотометрические, и они широко применяются в России [11].

Диуретики при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности на фоне хронической болезни почек и острого повреждения почек

Клинические симптомы ОДХСН проявляются задержкой жидкости в организме и формированием отечного синдрома, поэтому дегидратационная терапия представляет собой ключевой момент для устранения клинических проявлений ОДХСН. Часто ассоциированная с ОДХСН ХБП является сильным предиктором неблагоприятного исхода при СН. При СКФ $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ риск смертности увеличивается в 2,1 раза, при сниженной систолической функции левого желудочка (ЛЖ) риск смерти пациентов при наличии почечной недостаточности возрастает в 3,8 раза, при неизменной систолической функции – в 2,9 раза [5]. Наличие ХБП снижает способность почки к выведению жидкости, что вызывает еще больший застой [3] и является одной из причин резистентности организма к применению диуретиков.

Основной механизм действия диуретиков заключается в ингибировании натриевых и калиевых каналов, что приводит к потере натрия и, соответственно, способствует выведению скопившейся жидкости. Диуретики применяются для устранения отечного синдрома и улучшения клинической симптоматики пациентов с ХСН, большинство диуретиков не замедляют прогрессирования ХСН и не влияют на прогноз, но при неправильном назначении могут оказывать негативное влияние [15]. При назначении диуретиков важно помнить, что монотерапия диуретиком способствует замедлению СКФ, что приводит к ухудшению функции почек, поэтому использование диуретиков всегда должно быть обоснованным и применяться с нейрорегуляторными регуляторами, такими как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты альдостерона [15].

Основываясь на рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО, 2018) по диагностике и лечению ХСН, назначение мочегонных препаратов начинается с минимальных доз, при применении которых будет достигнута максимальная эффективность в плане достаточного диуретического действия, подходящих конкретно данному пациенту. На начальном этапе предпочтение следует отдавать малым дозам торасемида (2,5–5,0 мг) или тиазидным диуретикам и лишь при их недостаточной эффективности рационально переходить к назначению петлевых диуретиков (торасемид в более высоких дозах, фуросемид) [15].

Учитывая, что применение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков эффективно при уровне фильтрации 30–50 мл/мин, а применение их при почечной недостаточности бессмысленно [15], перейдем непосредственно к группе препаратов, рекомендованных для применения при ОДХСН.

Петлевые диуретики

На сегодняшний день петлевые диуретики являются самым эффективным мочегонным средством и составляют основу лечения отеочного синдрома при ХСН. Все петлевые диуретики оказывают действие на восходящее колено петли Генле нефрона, ингибируя реабсорбцию натрия, вызывая тем самым мочегонный эффект. Препараты сохраняют активность при ХБП IV–V стадий и СКФ > 5 мл/мин [16]. Безусловным лидером в лечении отеочного синдрома на протяжении длительного времени является фуросемид. Часто применяемый в клинической практике, фуросемид при пероральном применении имеет 50%-ю биодоступность, что объясняет разный ответ на терапию, в то время как внутривенное введение обеспечивает 100%-ю доступность, демонстрируя высокую эффективность при ОДХСН [3]. В рандомизированном клиническом исследовании DOSE-AHF [17] 308 пациентов с ОДХСН были разделены на группы, которые получали фуросемид внутривенно или в болюсе каждые 12 ч, или непрерывные инфузии, либо в малых дозах (эквивалентно принимаемой пациентом пероральной дозы), либо в высоких дозах (в 2,5 раза больших, чем принимаемая пациентом пероральная доза). Согласно протоколу, доза фуросемида корректировалась через 48 ч от начала лечения. Анализ состояния пациентов проводился через 72 ч от начала лечения при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), в том числе осуществлялся анализ уровня сывороточного креатинина через 72 ч от начала лечения.

При сравнении назначения фуросемида в болюсе и непрерывной инфузии не было обнаружено статистически значимых различий в изменении состояния пациентов по ВАШ и уровню сывороточного креатинина (среднее изменение $4,4 \pm 26,5$ мкмоль/л и $6,2 \pm 26,5$ мкмоль/л соответственно; $p = 0,45$). При применении больших доз фуросемида обнаружена статистически незначимая тенденция к улучшению состояния пациентов по ВАШ, не выявлено статистически значимых различий в уровне сывороточного креатинина ($7,1 \pm 26,5$ мкмоль/л при высоких дозах и $3,5 \pm 26,5$ мкмоль/л при малых дозах; $p = 0,21$). При этом диурез, некоторые вторичные благоприятные эффекты, а также транзиторное ухудшение функции почек при более высоких дозах фуросемида были более выраженными. Пациенты, получавшие фуросемид в болюсе каждые 12 ч, с большей вероятностью могли быть переведены на прием перорального фуросемида через 48 ч (21% против 11%; $p = 0,01$), аналогично

и для высоких и низких доз препарата (31% против 17%; $p < 0,001$). Кроме того, получавшим малые дозы фуросемида пациентам чаще требовалось 50%-е увеличение дозы препарата через 48 ч (24 против 9%; $p = 0,003$). В итоге авторам не удалось выявить статистически значимых различий в состоянии пациентов с ОДХСН и функции их почек при лечении фуросемидом в болюсе и непрерывной инфузии, а также большими и малыми дозами [18]. Для более полного понимания влияния высоких концентраций фуросемида на функцию почек и течение ОДХСН требуются более масштабные сравнения разных вариантов применения фуросемида при ОДХСН. А в настоящее время подбор дозы по-прежнему следует осуществлять по получаемому диурезу и в зависимости от тяжести застоя.

Торасемид имеет более длительный период полувыведения и, следовательно, требует менее частого приема [19]. Учитывая высокую пероральную биодоступность и более длительный период полувыведения у пациентов с СН, торасемид может быть более эффективным в качестве противоотечной терапии по сравнению с фуросемидом. Так, в проведенном рандомизированном исследовании [20], сравнивавшем применение фуросемида и торасемида у 471 пациента, выявлено, что при применении торасемида снижалось общее количество повторных госпитализаций пациентов с СН (относительный риск ОР: 0,41; 95% доверительный интервал – ДИ: 0,28–0,61, $p < 0,0001$) и повторная госпитализация по поводу СН (ОР: 0,53; 95% ДИ: 0,33–0,84, $p = 0,008$) а также повторные госпитализации (ОР: 0,77; 95% ДИ: 0,60–0,98, $p = 0,03$) у пациентов с «по крайней мере, одной повторной госпитализацией». В российском многоцентровом исследовании ДУЭЛЬ торасемид превосходил фуросемид в скорости достижения компенсации, максимуме эффекта и вызывал минимальное количество побочных эффектов, в том числе метаболических и электролитных (0,3% против 4,2% на фуросемиде) [21]. Исходя из данных, полученных в результате исследований, достоверно известно, что по сравнению с фуросемидом торасемид значительно снижает частоту повторных госпитализаций, связанных с СН и сердечно-сосудистыми заболеваниями, при систолической СН. Кроме того, торасемид связан с тенденцией к снижению смертности от всех причин. Однако следует помнить, что любой диуретик обладает нефротоксичными свойствами. Так, в Берлине было проведено исследование, где оценивали влияние препаратов на функцию почек у пациентов, имеющих ХБП или не имеющих ее. В исследование была включена группа пациентов с ОПП, ОПП на фоне ХБП, принимавших хотя бы один из предположительно причинных для возникновения ОПП препаратов перечня Всемирной организации здравоохранения. Группа состояла из 143 человек в возрасте $68,4 \pm 15,6$ лет, из которых 77 (54%) имели ХБП. В ходе исследования выяснилось, что сердечно-сосудистые препараты, такие как фуросемид, торасемид, гидрохлортиазид и рамиприл, в 33% случаев явились причиной развития ОПП [22].

Ингибиторы карбоангидразы (ИКАГ)

К этой группе препаратов относится ацетазоламид – препарат, который, подкисляя среду, восстанавливает диуретическую активность тиазидных и петлевых диуретиков, действуя на проксимальные каналцы нефрона. Используется данный препарат в качестве вспомогательной терапии на фоне приема диуретиков и назначается 3 раза в день в дозе по 0,25 г на 3–4 дня с последующим двухне-

дельным перерывом [15]. Данный препарат также следует назначать с осторожностью при почечной дисфункции, исходя из результатов СКФ конкретного пациента.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР)

Наиболее распространенный в данной группе препарат – спиронолактон является калийсберегающим диуретиком, специфическим антагонистом альдостерона пролонгированного действия. В дистальных отделах нефрона спиронолактон препятствует задержке альдостероном натрия и воды, тем самым подавляя экскрецию калия альдостероном. Успешно применяется в дозах 100–300 мг/сут, назначаемых однократно утром или в два приема – утром и в обед на период 1–3 нед. до достижения компенсации. После достижения компенсации доза спиронолактона должна быть уменьшена. Назначается в комплексной диуретической терапии тяжелой ХСН как калийсберегающий диуретик. Показанием к применению препарата является декомпенсированная ХСН с низкой ФВ < 40%, гипергидратацией и необходимостью лечения активными диуретиками, которые могут провоцировать избыточную потерю калия. В исследовании RALES [23] впервые было показано, что назначение 12,5–50 мг/сут (в среднем 27 мг) спиронолактона больным ХСН III–IV ФК с низкой ФВ ≤ 35% в дополнение к оптимальной терапии, включавшей иАПФ и у 10% пациентов – β-адреноблокаторы (БАБ), позволяло статистически значимо снижать риск смерти на 27%, причем как внезапной, так и связанной с прогрессией ХСН. Обратной стороной применения спиронолактона является риск развития гиперкалиемии. Так, в Великобритании была выбрана группа пациентов, состоящая из 19194 человек с ХСН, в которой было выявлено 2176 случаев гиперкалиемии [24]. Существенными факторами риска развития гиперкалиемии были: почечная недостаточность (ОР: 3,81; 95% ДИ: 3,29–4,42), диабет II типа (ОР: 1,52; 95% ДИ: 1,31–1,75), порок сердца (ОР: 1,28; 95% ДИ: 1,06–1,54) и текущее использование калийсберегающих диуретиков (ОР: 3,01; 95% ДИ: 2,61–3,48). Также в про-

веденном исследовании было отмечено, что самый высокий риск развития гиперкалиемии наблюдался в течение первого месяца приема лекарств, после этого он уменьшался [24]. Таким образом, назначение АМКР требует тщательного контроля калия, преимущественно в начале лечения, а особое внимание следует уделять пациентам, входящим в вышеописанную группу риска, где лидирующим фактором является почечная недостаточность.

Эплеренон применяется в дозе 25–50 мг/сут, предпочтение назначения данного препарата должно быть рассмотрено у пациентов, страдающих СН со сниженной ФВ ЛЖ и перенесенным ранее острым инфарктом миокарда (ОИМ). Так, при проведении исследования EPHEBUS [25] установлено, что применение АМКР эплеренона в дозах 25–50 мг/сут у больных, перенесших ОИМ и имеющих дисфункцию ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40%) и в 90% случаев симптомы ХСН, позволяет снизить риск общей смертности на 15% и внезапной смерти – на 21%.

Особенности мочегонной терапии при ОДХСН

Лечение необходимо проводить, исходя из клинического состояния, суточного диуреза, электролитного баланса. Разделяют 2 фазы дегидратационной терапии: I фаза – активная: на этой стадии количество выделенной мочи должно превышать объем выпитой жидкости на 1–2 л с ежедневной потерей массы тела около 1 кг, что достигается приемом средних или максимальных доз диуретиков. Контроль производится в результате взвешивания пациента, а также подсчетом суточного диуреза. Необходимо избегать быстрой дегидратации из-за риска чрезмерной гиперактивации нейрогормонов, «рикошетной» задержки жидкости в организме и электролитных расстройств (гипокалиемии и гипомagneмии) [16]. Вторую фазу можно охарактеризовать как поддерживающую. Основной ее целью является достижение сбалансированного диуреза на фоне стабильной массы тела при регулярном ежедневном приеме диуретиков в минимальных эффективных дозах [16]. Применение мочегонной терапии при ХСН в зависимости от тяжести представлено в таблице 2.

Таблица 2. Применение диуретиков в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности [16]

Table 2. The use of diuretics depending on the functional class of chronic heart failure (CHF)

ФК ХСН CHF FC		Диуретическая терапия Diuretic therapy
I		Не лечить диуретиками Do not treat with diuretics
II	Без признаков застоя No signs of stagnation	Начальная доза торасемида 2,5–5 мг однократно The initial dose of torasemide of 2.5–5 mg as a single dose
	С признаками застоя With signs of congestion	Петлевые/тиазидные диуретики + спиронолактон 100–150 мг – 2 препарата Loop/thiazide diuretics + spironolactone 100–150 mg (two drugs)
III	Поддерживающая терапия Maintenance therapy	Петлевые диуретики (преимущественно торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания достаточного диуреза + АМКР 25–50 мг/сут + ИКАГ ацетазоламид по 250 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 недели – 3 препарата Loop diuretics (mainly torasemide) daily at doses sufficient to maintain sufficient diuresis + mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) 25–50 mg/day + Carbonic anhydrase inhibitors (CAIs) acetazolamide 250 mg 3 times a day for 3–4 days once every two weeks (three drugs)
	Декомпенсация ХСН CHF decompensation	Петлевые диуретики (преимущественно торасемид) + тиазидные + спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут + ИКАГ – 4 препарата Loop diuretics (mainly torasemide) + thiazide + spironolactone at doses of 100–300 mg a day + CAIs (four drugs)
IV		Петлевые диуретики (торасемид однократно или фуросемид дважды в сутки или внутривенно капельно в высоких дозах) + тиазидные + АМКР + ИКАГ (ацетазоламид по 250 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 недели) + при необходимости механическое удаление жидкости – 4 препарата/5 воздействий Loop diuretics (torasemide once or furosemide twice a day or intravenously at high doses) + thiazide + MRA + CAIs (acetazolamide 250 mg 3 times a day for 3–4 days once every two weeks) + if necessary, mechanical removal of fluid (4 drugs/5 effects)

При проведении дегидратационной терапии имеет место развитие резистентности к диуретической терапии, таким образом, выделяется ранняя и поздняя рефрактерность. Для ранней рефрактерности характерно развитие резистентности в первые часы или дни после начала терапии диуретиками, чаще при назначении больших доз. Данное состояние происходит в результате гиперактивации нейрогормонов за счет мощного диуреза и дегидратации. Для предупреждения развития ранней рефрактерности рекомендовано назначать ежедневную диуретическую терапию в дозах, поддерживающих адекватный диурез, обязательно в сочетании с иАПФ и/или спиронолактоном. Однако следует помнить, что у пациентов с ХСН при имеющихся признаках почечной дисфункции прогрессирующее нарастание креатинина сыворотки нередко наблюдают после назначения блокаторов РААС и спиронолактона. При повышении уровня калия $>5,5$ ммоль/л, креатинина более чем на 100% или >310 мкмоль/л (3,5 мг/дл), снижении рСКФ <20 мл/мин/ $1,73$ м² блокаторы РААС следует отменить. При СКФ <30 мл/мин/ $1,73$ м² в связи с риском усугубления дисфункции почек и развития гиперкалиемии абсолютно противопоказаны антагонисты альдостерона, а при СКФ 30–60 мл/мин/ $1,73$ м² следует применять их с осторожностью в дозе не выше 25 мг/сут и тщательно контролировать на фоне терапии уровень калия и креатинина в крови [5]. Нередко на фоне применения высоких доз диуретиков происходит повышение уровня креатинина. Повышение уровня креатинина менее чем на 50% от исходного или до уровня <266 мкмоль/л, снижение рСКФ до 25 мл/мин/ $1,73$ м², повышение калия до $\leq 5,5$ ммоль/л допустимо, никаких изменений терапии не требуется [5].

Поздняя рефрактерность к мочегонным препаратам имеет место при постоянном применении диуретиков в течение месяцев или нескольких лет и развивается вследствие гипертрофии апикальных клеток почечных канальцев. Чтобы справиться с поздней рефрактерностью, должна быть рассмотрена периодическая смена диуретика (1 раз в 3–4 нед.) и комбинация его с блокаторами РААС. В этих случаях предпочтительно применение торасемида. При необходимости экстренной дегидратации для купирования рефрактерности к мочегонной терапии следует руководствоваться следующими правилами [15, 16, 18]:

- применять диуретики (предпочтительно торасемид) только на фоне блокатора РААС, включая спиронолактон, с учетом данных об СКФ;
- ввести большую (вдвое большую, чем предыдущая неэффективная доза) дозу диуретика и только внутривенно;
- сочетать диуретики с препаратами, улучшающими фильтрацию. При систолическом АД более 100 мм рт. ст. – аминофиллин (10 мл 2,4%-го раствора внутривенно капельно и сразу после капельницы – внутривенно фуросемид) или сердечные гликозиды, при более низком АД – допамин (2–5 мкг/кг*мин);
- возможно сочетать диуретики с альбумином или плазмой (можно вместе, что особенно важно при гипотеинемии, но эффективно и у пациентов с нормальным уровнем белка плазмы);
- при выраженной гипотонии – комбинировать с положительными инотропными средствами (добутамин, допамин), в крайнем случае, с глюкокортикоидами (только на период критической гипотонии);

- при систолическом АД более 125 мм рт. ст. эффективной может быть комбинация с вазодилататорами (левосимендан, нитроглицерин, нитропруссид натрия);
- назначать рекомендованные комбинации диуретиков в зависимости от ФК ХСН и состояния функции почек;
- механические способы удаления жидкости (плевральная, перикардальная пункции, парацентез, ультрафильтрация) использовать по витальным показаниям.

Антагонисты рецепторов неприлизина и ангиотензина (АРНИ)

Если возникает ситуация, когда несмотря на действие комплексной терапии, состоящей из блокатора РААС (иАПФ/АРА II), БАБ, диуретика и АМКР, сохраняется клиническая симптоматика ХСН (одышка, отеки, слабость, утомляемость, сердцебиение), необходимо заменить иАПФ/АРА II на АРНИ [26]. Неприлизин представляет собой нейтральную эндопептидазу, которая расщепляет пептиды, главным образом, натрийуретические, брадикинин, повышая уровень натрийуретических пептидов. Его применение увеличивает диурез, натрийурез, способствует улучшению расслабления миокарда, снижает выделение ренина и альдостерона. На сегодняшний день к АРНИ относят один препарат, который является сшитой молекулой валсартана (АРА II) и сакубитрила (ингибитора неприлизина). АРНИ рекомендован для применения у пациентов с ХСН со сниженной ФВ стабильного течения (без декомпенсации, назначения в/в или удвоения дозы пероральных диуретиков и с систолическим АД >100 мм рт. ст.), при переносимости иАПФ (или АРА II). Перевод данной категории больных на АРНИ (в стартовой дозе 100 (49/51) мг × 2 раза в день не ранее чем через 36 ч после последней дозы иАПФ (АРА), с последующей титрацией дозы до оптимальной 200 (97/103) мг × 2 раза в день производится для дополнительного снижения риска смерти и последующих госпитализаций по поводу ХСН [19]. В США проведено рандомизированное клиническое исследование среди 881 пациента, имеющих СН со сниженной ФВ, госпитализированных по поводу ОДХСН. Пациенты были разделены на группы (440 и 441 человек), которым случайным образом назначали прием сакубитрил-валсартана (целевая доза, 97 мг сакубитрила с 103 мг валсартана два раза в день) или эналаприла (целевая доза, 10 мг два раза в день) соответственно. Исходя из полученных данных, среди пациентов с СН со сниженной ФВ, госпитализированных по поводу ОДХСН, начало терапии сакубитрил-валсартаном привело к гораздо большему снижению концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), чем терапия эналаприлом. При этом частота ухудшения функции почек, гиперкалиемия, симптоматическая гипотензия и ангионевротический отек существенно не различались между двумя группами [27], из чего можно сделать вывод, что применение АРНИ наиболее целесообразно для пациентов с ОДХСН в сравнении с эналаприлом, а также в целом в плане лечения ХСН. Также в США было проведено исследование, в ходе которого установлено, что пациенты, получающие сакубитрил-валсартан, нуждались в меньших дозах петлевых диуретиков, чем пациенты, принимающие эналаприл вместе с петлевыми диуретиками, для достижения адекватного диуреза [28].

Острое повреждение почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В настоящее время кардиоренальные взаимоотношения имеют почву для большого количества исследований, поскольку на данный момент нет четко установленных предикторов развития ОПП при ХСН. Диагностическими критериями ОПП являются повышение сывороточного креатинина хотя бы на $>0,3$ мг/дл ($26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч либо в 1,5 раза в течение предшествующих 7 дней и/или снижение диуреза менее $0,5$ мл/кг/ч за 6 ч. Стадия ОПП определяется на основании уровня креатинина и диуреза [10]. Так, при проведении исследования на базе центральной городской клинической больницы г. Ульяновска [29] были обследованы 104 пациента с ОД-ХСН (58 мужчин и 46 женщин, средний возраст – $65,3 \pm 10,68$ лет) и установлено, что ОПП развилось у 71% больных. ОПП представлено в 49% случаев I стадией, в 19% – II стадией, в 3% – III стадией. Развитие ОПП при декомпенсации ХСН ассоциировалось с неблагоприятными исходами. Так, смертность в период госпитализации составила 5% в группе с ОПП, а в группе без ОПП смертей не было, причем вероятность внутригоспитальной летальности у больных с ОПП II–III стадии была выше, чем у остальных пациентов (ОР: 23,4 при 95% ДИ: 2,9–187,0; $p = 0,003$).

Пациенты с риском развития ОПП нуждаются в более тщательном контроле уровня креатинина и диуреза,

при этом частота и длительность мониторинга определяется индивидуально в зависимости от степени риска и конкретной клинической ситуации. Нарушение функции почек ограничивает назначение этой популяции больных блокаторов РААС и АМКР, а нарастающая уремия и гипергидратация могут привести к необходимости проведения заместительной почечной терапии. Применение же петлевых диуретиков при ОПП не требует коррекции доз. Однако следует помнить, что рациональным является применение минимальной дозы диуретика, необходимой для достаточного ответа. Исходя из данных, представленных в таблице 3, применение тиазидных диуретиков при ХБП и ОПП на фоне ОДХСН требуют особой осторожности и мониторинга СКФ.

Заключение

Исходя из проанализированных данных, лечение ОД-ХСН требует тщательного анализа клинического состояния пациента с определением функции почек, а также динамичного наблюдения для достижения стойкой компенсации проявлений застоя, последующего контроля на амбулаторном этапе, что позволит сократить количество повторных госпитализаций и смертельных исходов. В настоящее время изменение функции почек у больных ОД-ХСН и факторы, оказывающие влияние на этот процесс, остаются не до конца изученными, что требует проведения дальнейших исследований.

Таблица 3. Доза диуретиков при острой и хронической сердечной недостаточности в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [11]
Table 3. Dose of diuretics depending on the glomerular filtration rate (GFR) in acute and chronic heart failure

Препараты Drug	Начальная доза (мг) Initial dose	Обычная доза (мг) Usual dose	Коррекция дозы (%) по СКФ (мл/мин/1,73 м ²) Dose correction (%) by GFR (mL/min/1.73 m ²)		
			<50	10–50	<10
Петлевые диуретики Loop diuretics					
Фуросемид Furosemide	20–40	40–240	Коррекция дозы не требуется Dose adjustment not required		
Буметанид Bumetanide	0,5–1,0	1–5			
Торасемид Torasemide	5–10	10–20			
Тиазидные диуретики Thiazide diuretics					
Гидрохлортиазид Hydrochlorothiazide	25	12,5–100	Не рекомендован при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² Not recommended if GFR <30 mL/min/1.73 m ²		
Индапамид Indapamide	2,5	2,5–5	Не эффективен при СКФ <10 мл/мин/1,73 м ² Ineffective if GFR <10 mL/min/1.73 m ²		
Калийсберегающие диуретики Potassium-sparing diuretics					
Спиронолактон/ Эплеренон Spironolactone/ Eplerenone	+АПФ/БРА +Angiotensin converting enzyme (ACE)/ Angiotensin receptor blockers (ARB)	-АПФ/БРА -ACE/ARB	+АПФ/БРА +ACE/ARB	-АПФ/БРА -ACE/ARB	Не показан при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² <50 мл/мин/1,73 м ² Not indicated if GFR <30 mL/min/1.73 m ² <50 mL/min/1.73 m ²
	12,5–25	50	50	100–200	
Триамтерен Triamterene	25	50	100	200	Не рекомендован при СКФ <50 мл/мин/1,73 м ² Not recommended if GFR <50 mL/min/1.73 m ²

Литература

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475.
2. Han S.W., Ryu K.H. Renal dysfunction in acute heart failure. *Korean Circ. J.* 2011;41(10):565–574. DOI: 10.4070/kcj.2011.41.10.565.
3. Rangaswami J., Bhalla V., Blair J.E.A., Chang T.I., Costa S., Lentine K.L. et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):840–878. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000664.
4. Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Card.* 2008;52(19):1527–1539. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
5. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 2): прогностическое значение, профилактика и лечение. *Архив внутренней медицины*. 2019;9(2):93–106. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106.
6. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архив внутренней медицины*. 2019;9(1):5–22. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.
7. Ефремовцева М.А., Казанцева Т.А., Александрия Л.Г., Кобалава Ж.Д. Хроническая сердечная недостаточность и функциональное состояние почек. Эффективная фармакотерапия. *Кардиология и ангиология*. 2010;12:16–19.
8. Smith G.L., Lichtman J.H., Bracken M.B., Shlipak M.G., Phillips C.O., DiCapua P. et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Card.* 2006;47(10):1987–1996. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.084.
9. Damman K., Navis G., Voors A.A., Asselbergs F.W., Smilde T.D.J., Cleland J.G.F. et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J. Card. Fail.* 2007;13(8):599–608. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.04.008.
10. Forman D.E., Butler J., Wang Y., Abraham W.T., O'Connor C.M., Gottlieb S.S. et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J. Am. Coll. Card.* 2004;43(1):61–67. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.031.
11. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевалде С.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(8):7–37. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
12. Dias A.H., Pintão S., Almeida P., Martins T. Comparison of GFR calculation methods: MDRD and CKD-EPI vs. ^{99m}Tc-DTPA tracer clearance rates. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2013;73(4):334–338. DOI: 10.3109/00365513.2013.780663.
13. Jacobsson L. A method for the calculation of renal clearance based on a single plasma sample. *Clinical Physiology*. 1983;3(4):297–305. DOI: 10.1111/j.1475-097x.1983.tb00712.x.
14. Ликарь Ю.Н., Алиев Р.А., Егорова Б.В., Петросян Э.К., Данилкина Т.А., Калмыков С.Н. Оценка клиренса ^{99m}Tc-ДТПА методами гамма-и жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии для расчета скорости клубочковой фильтрации. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016;3(2):57–63. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-57-63.
15. Строк А.Б., Белоусов Ю.Б. Алгоритм назначения диуретиков при хронической сердечной недостаточности: Диувер как петлевой диуретик нового поколения. *Фарматека*. 2009;185(11):48–52.
16. Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Ложкина М.В., Евдокимов В.В., Воронина Г.В. Особенности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности. *Consilium Medicum*. 2016;18(1):32–37.
17. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A., Redfield M.M., Stevenson L.W., Goldsmith S.R. et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(9):797–805. DOI: 10.1056/NEJMoa1005419.
18. Фуросемид при острой сердечной недостаточности: болюс или непрерывная инфузия, малые или высокие дозы? *Качественная клиническая практика*. 2011. URL: <https://www.clininvest.ru/jour/announcement/view/702> (дата обращения 24.03.2020).
19. Brater D.C. Pharmacology of diuretics. *Am. J. Med. Sci.* 2000;319(1):38–50. DOI: 10.1016/S0002-9629(15)40678-0.
20. DiNicolantonio J.J. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiology*. 2012;8(5):707–728. DOI: 10.2217/fca.12.54.
21. Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением хронической сердечной недостаточности (ДУЭЛЬ – ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12(1):3–10.
22. Dourous A., Bronder E., Klimpel A., Erley C., Garbe E., Kreutz R. Drug-induced kidney injury: A Large Case Series From the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Clin. Nephrol.* 2018;89(1):18–26. DOI: 10.5414/CN109212.
23. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., Cody R., Castaigne A., Perez A. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999;341:709–717. DOI: 10.1056/NEJM199909023411001.
24. Michel A., Martín-Pérez M., Ruigómez A., Rodríguez L. Risk factors for hyperkalaemia in a cohort of patients with newly diagnosed heart failure: a nested case-control study in UK general practice. *Eur. J. Heart Fail.* 2015;17(2):205–213. DOI: 10.1002/ehf.226.
25. Pitt B., White H., Nicolau J., Martínez F., Gheorghide M., Aschermann M. et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J. Am. Coll. Card.* 2005;46(3):425–431. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.038.
26. Резник Е.В., Никитин И.Г. Алгоритм лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. *Архив внутренней медицины*. 2018;8(2):85–99. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-85-99.
27. Velazquez E., Morrow D., DeVore A., Duffy C., Ambrosy A., McCague K. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(6):539–548. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851.
28. Ter Maaten J.M. Unravelling the effect of sacubitril/valsartan on loop diuretic dosing. *Eur. J. Heart Fail.* 2019;21(3):342–344. DOI: 10.1002/ehf.1410.
29. Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р., Страхов А.А. Острое повреждение почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью. *Клиницист*. 2013;2:29–33. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
5. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 2): прогностическое значение, профилактика и лечение. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(2):93–106 (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106.
6. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с хронической сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):5–22 (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.
7. Ефремовцева М.А., Казанцева Т.А., Александрия Л.Г., Кобалава Ж.Д. Хроническая сердечная недостаточность и функциональное состояние почек. Эффективная фармакотерапия. *Кардиология и ангиология*. 2010;12:16–19 (In Russ.).
8. Smith G.L., Lichtman J.H., Bracken M.B., Shlipak M.G., Phillips C.O., DiCapua P. et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Card.* 2006;47(10):1987–1996. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.084.

9. Damman K., Navis G., Voors A.A., Asselbergs F.W., Smilde T.D.J., Cleland J.G.F. et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J. Card. Fail.* 2007;13(8):599–608. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.04.008.
10. Forman D.E., Butler J., Wang Y., Abraham W.T., O'Connor C.M., Gottlieb S.S. et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J. Am. Coll. Card.* 2004;43(1):61–67. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.031.
11. Moiseev V.C., Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava J.D., Bobkova I.N., Villevalde S.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(8):7–37 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
12. Dias A.H., Pintão S., Almeida P., Martins T. Comparison of GFR calculation methods: MDRD and CKD-EPI vs. ^{99m}Tc-DTPA tracer clearance rates. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2013;73(4):334–338. DOI: 10.3109/00365513.2013.780663.
13. Jacobsson L. A method for the calculation of renal clearance based on a single plasma sample. *Clinical Physiology.* 1983;3(4):297–305. DOI: 10.1111/j.1475-097x.1983.tb00712.x.
14. Likar Y.N., Aliev R.A., Egorova B.V., Petrosyan E.K., Danilkina T.A., Kalmykov S.N. Estimation of clearance of ^{99m}Tc-DTPA with the methods of gamma- and fluid-scintillation spectrometry for calculation of rate of glomerular filtration. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2016;3(2):57–63 (In Russ.). DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-57-63.
15. Strok A.B., Belousov Yu.B. Diuretic prescription algorithm for chronic heart failure: Diuver as a new generation loop diuretic. *Farmateka.* 2009;185(11):48–52 (In Russ.).
16. Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Lozhkina M.V., Evdokimov V.V., Voronina G.V. Characteristics of diuretic therapy in chronic heart failure. *Consilium Medicum.* 2016;18(1):32–37 (In Russ.).
17. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A., Redfield M.M., Stevenson L.W., Goldsmith S.R. et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(9):797–805. DOI: 10.1056/NEJMoa1005419.
18. Furosemide in acute heart failure: a bolus or continuous infusion, small or high doses? *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2011. URL: <https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/702> (accessed 24.03.2020) (In Russ.).
19. Brater D.C. Pharmacology of diuretics. *Am. J. Med. Sci.* 2000;319(1):38–50. DOI: 10.1016/S0002-9629(15)40678-0.
20. DiNicolantonio J.J. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiology.* 2012;8(5):707–728. DOI: 10.2217/fca.12.54.
21. Mareev V.Yu., Vygodin V.A., Belenkov Yu.N. Diuretic therapy with effective doses of oral diuretics of torasemide (diuver) and furosemide in the treatment of patients with exacerbation of Chronic Heart Failure (DUEL-CHF). *Russian Journal of Heart Failure.* 2011;12(3):3–10 (In Russ.).
22. Douros A., Bronder E., Klimpel A., Erley C., Garbe E., Kreutz R. Drug-induced kidney injury: A Large Case Series From the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Clin. Nephrol.* 2018;89(1):18–26. DOI: 10.5414/CN109212.
23. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., Cody R., Castaigne A., Perez A. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999;341:709–717. DOI: 10.1056/NEJM199909023411001.
24. Michel A., Martín-Pérez M., Ruigómez A., Rodríguez L. Risk factors for hyperkalaemia in a cohort of patients with newly diagnosed heart failure: a nested case-control study in UK general practice. *Eur. J. Heart Fail.* 2015;17(2):205–213. DOI: 10.1002/ehf.226.
25. Pitt B., White H., Nicolau J., Martinez F., Gheorghide M., Aschermann M. et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J. Am. Coll. Card.* 2005;46(3):425–431. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.038.
26. Reznik E.V., Nikitin I.G. Algorithm for the treatment of patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018;8(2):85–99 (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-85-99.
27. Velazquez E., Morrow D., DeVore A., Duffy C., Ambrosy A., McCague K. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(6):539–548. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851.
28. Ter Maaten J.M. Unravelling the effect of sacubitril/valsartan on loop diuretic dosing. *Eur. J. Heart Fail.* 2019;21(3):342–344. DOI: 10.1002/ehf.1410.
29. Menzorov M.V., Shutov A.M., Makeeva E.R., Strakhov A.A. Acute kidney injury in patients with acute decompensated chronic heart failure. *The Clinician.* 2013;7(2):29–33 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Глизер С.Л. – сбор материала для написания статьи, анализ материала, написание статьи, обработка данных.

Штегман О.А. – сбор материала для написания статьи, анализ материала, редактирование материала.

Петрова М.М. – анализ материала, редактирование материала.

Information on author contributions

Glizer S.L. – collection of literature data for writing the article, data analysis and processing, and writing the manuscript.

Shtegman O.A. – collection of literature data for writing the article, data analysis, and editing the manuscript.

Petrova M.M. – data analysis and editing the manuscript.

Сведения об авторах

Глизер Софья Львовна, аспирант кафедры поликлинической терапии и семейной медицины, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2373-757X.
E-mail: sofiaglizer@mail.ru.

Штегман Олег Анатольевич, д-р мед.наук, доцент, заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф, скорой помощи с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5913-7333.
E-mail: cvb2@list.ru.

Петрова Марина Михайловна, д-р мед.наук, профессор, первый проректор Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО. ORCID 0000-0002-8493-0058.
E-mail: stk99@yandex.ru.

Information about the authors

Sofia L. Glizer, Graduate Student, Department of Outpatient Therapy and Family Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky. ORCID 0000-0002-2373-757X.
E-mail: sofiaglizer@mail.ru.

Oleg A. Shtegman, Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Mobilization Preparation of Health Care, Disaster Medicine, and Ambulance, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky. ORCID 0000-0001-5913-7333.
E-mail: cvb2@list.ru.

Marina M. Petrova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief of the Department of Outpatient Therapy and Family Medicine; Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky. ORCID 0000-0002-8493-0058.
E-mail: stk99@yandex.ru.

✉ **Sofia L. Glizer**, e-mail: sofiaglizer@mail.ru.

Received April 02, 2020

✉ **Глизер Софья Львовна**, e-mail: sofiaglizer@mail.ru.

Поступила 02.04.2020

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-44-49>
УДК 616.127-089.844-036.82/.86

Инвалидность и возврат к труду среди пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда

М.А. Кузьмичкина, В.Н. Серебрякова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

В структуре смертности болезни сердечно-сосудистой системы продолжают занимать лидирующую позицию. Для эффективной борьбы с высоким уровнем распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) разрабатываются высокотехнологические методы лечения. На сегодняшний день несомненны достижения в хирургических методах лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Важная социально-экономическая задача оперативного лечения ИБС – восстановление трудового статуса пациента. Оперлируемые пациенты, по данным различных отечественных публикаций, являются лицами трудоспособного возраста. В других странах больше доля пожилых пациентов, которым выполняется коронарное шунтирование (КШ). Несмотря на то, что в России оперируются лица трудоспособного возраста, возвращаемость к труду ниже, а процент инвалидизации выше. Экономический ущерб в связи с этими фактами высок. Причин этому несколько, одна из них – это отсутствие единых критериев направления пациентов на медико-социальную экспертизу (МСЭ) после хирургической реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова:	инвалидность, инвалидизация, коронарное шунтирование, возврат к труду, восстановление трудоспособности, обзор.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. Инвалидность и возврат к труду среди пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):44–49. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-44-49 .

Disability and return to work among patients undergoing surgical myocardial revascularization

Maria A. Kuzmichkina, Victoria N. Serebryakova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) remain the leading cause of death in the structure of mortality. The methods of high-technology medical care have been developed to effectively fight the high prevalence of CVD. The achievements in surgical methods of treatment for coronary artery disease (CAD) are currently undeniable. An important social and economic objective of surgical treatment for CAD is to restore the occupational status of patients. According to various national sources, patients undergoing surgery are estimated to have working age. The proportion of elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) in other countries is higher. Despite the fact that people receiving surgical treatments in Russia are primarily of working age, the rate of return to work and the percentage of disability are higher. Economic damage due to these factors is significant. There are several causes of this situation including the lack of uniform criteria of referring patients for medical and social examination after surgical myocardial revascularization.

Кузьмичкина Мария Анатольевна, e-mail: kuzmariakuz@gmail.com.

Keywords:	disability, coronary artery bypass graft, return to work, disability recovery, review.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Kuzmichkina M.A., Serebryakova V.N. Disability and return to work among patients undergoing surgical myocardial revascularization. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):44–49. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-44-49 .

Здоровье населения рассматривается как важнейший фактор, оказывающий влияние на экономические показатели. Признанным является влияние здоровья населения страны на экономический рост и наоборот. Рост экономического потенциала всей страны зависит от состояния здоровья каждого жителя. Но все же основная роль отводится показателям здоровья трудоспособного населения, так как потери трудового потенциала страны наносят экономический ущерб, а также это рассматривается основным фактором, определяющим здоровье будущего поколения страны [1, 2]. Основными показателями здоровья населения являются заболеваемость, инвалидность и смертность [3].

В мировой структуре смертности болезни сердечно-сосудистой системы продолжают занимать лидирующую позицию. В России также на сегодняшний день продолжает сохраняться высокая распространенность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4, 5]. Объяснить это можно недостаточными методами профилактики и несвоевременностью лечебно-диагностических мероприятий [6]. Продолжают оставаться актуальными вопросы приверженности к медикаментозной терапии [7], разрабатываются медикаментозные и немедикаментозные способы лечения различных ССЗ [8]. Но все же основная роль в эффективной борьбе с высоким уровнем распространенности ССЗ отводится разработкам высокотехнологичных методов лечения.

На сегодняшний день несомненны достижения в хирургических методах лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Операции реваскуляризации миокарда позволяют повысить качество жизни. Последние годы отмечено изменение категории пациентов, которых направляют на оперативное лечение ИБС. Отмечается, что на операцию направляются пациенты с выраженным многососудистым поражением коронарного русла, перенесшие инфаркт миокарда, возможно, не один, а следовательно, у них установлены выраженные рубцовые изменения, нередко с поражением клапанного аппарата. Все это способствует развитию сердечной недостаточности. Нередко у таких пациентов серьезный коморбидный фон, как правило, это длительный стаж гипертонической болезни с уже развившимся поражением органов-мишеней, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2-го типа [9, 10]. Перечисленные факторы, безусловно, играют роль в вопросах восстановления трудоспособности лиц после выполненного оперативного лечения ИБС.

Возраст пациента, направляемого на операцию КШ, также является важным фактором. Обращает на себя внимание тот факт, что, по данным иностранных публикаций, на КШ направляются пациенты различных возрастных категорий. Чтобы разобраться в мировой ситуации по этой проблеме, необходимо оценить данные различных стран. Так, результаты работы литовских исследователей демонстрируют, что средний возраст пациентов, которым была выполнена реваскуляризация миокарда хирур-

гическим путем, составлял $55,86 \pm 0,57$ лет. Было установлено, что среди пациентов, работающих на момент выполнения КШ, к трудовой деятельности возвращались 96,1% в течение 6 мес. после вмешательства [11]. Следует отметить, что в случае, если трудовая деятельность до оперативного лечения была связана с физической активностью, в последующем степень активности снижалась. Кроме того, авторы отметили, что на возврат к работе также оказывали влияние женский пол и степень выраженности хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Финские исследователи оценили процент возвращения к трудовой деятельности работающих лиц, которым выполнялось КШ. Было проанализировано 569 случаев КШ. Через год среди лиц моложе 60 лет 50% продолжили трудовую деятельность. Для установления частоты утраты трудовой активности был проанализирован 141 случай, когда пациенты, работавшие до операции, возобновили свой труд после КШ. Из этого количества пациентов, продолживших работать, через 5 лет после выполнения КШ 85% все еще имели статус работающих лиц, а через 10 лет этот показатель снизился до 75% [12].

Многими исследователями указывается важность рабочего статуса перед кардиохирургическим вмешательством. Так, результаты многих работ свидетельствуют о более частом возобновлении трудовой активности среди лиц, работавших до КШ, и, наоборот, практически не возобновляют труд лица, не работавшие до операции. [4, 6, 9, 10, 12, 13]. В подтверждение сказанного стоит указать, что в Дании была проведена работа с включением 681 пациента. Было продемонстрировано, что доля пациентов, возвращающихся к труду, была высокой, если они работали, и самой низкой среди пациентов, находящихся в отпуске по болезни за год до операции [14]. Из работающих пациентов до хирургического вмешательства 83% сохранили статус работающих через 6 мес. после КШ, через 12 мес. данный показатель существенно не изменился, составив 86%. Другими исследователями из Дании была проведена работа с включением 6031 пациента трудоспособного возраста, которым выполнялось КШ в период 1998–2011 гг. [15]. Анализ социального статуса через год после выполненного КШ показал, что 80,0% пациентов вернулись к труду, 10,2% были на оплачиваемом больничном листе, 4,4% получали пенсию по инвалидности, 4,1% досрочно вышли на пенсию, 0,9% умерли, 0,3% эмигрировали. J.H. Butt и соавт. показали, что 4 из 5 пациентов возвращались к труду [15]. Возобновление трудовой активности было ассоциировано с молодым возрастом, мужским полом, высоким социально-экономическим статусом, отсутствием серьезной коморбидной патологии. Высокий процент возвращаемости к работе показали и австралийские исследователи [16]. Из 378 наблюдавшихся пациентов, перенесших оперативное лечение, 90,7% вернулись к трудовой деятельности. Как и в других исследованиях, авторы показали, что невозврат к рабочей деятельности наиболее вероятен, если

пациенты были неудовлетворены состоянием здоровья, имели значимую сопутствующую патологию. Значимыми предикторами задержки выхода на работу явились длительное пребывание в стационаре, возникновение стенокардии, занятость ручным и физическим трудом, неудовлетворенность работой, депрессия.

В работе под руководством R. Mehrdad оценивался трудовой статус 248 пациентов после КШ, причем средний возраст составлял $54,23 \pm 8,93$ лет. В данной публикации отмечен высокий процент (87,1%) возврата к труду [17]. Авторами публикации отмечено, что большое значение в восстановлении активности имеет характер профессиональной деятельности. Пациенты были разделены на несколько групп согласно различным классификациям, но в целом было выделено две большие категории – это работники физического труда и занятые интеллектуальной деятельностью, или категории «белых» и «синих» воротничков. Другое разделение предполагало наличие когорты легкого, среднего и тяжелого физического труда. Вполне ожидаемо, лица, не занятые тяжелым физическим трудом, чаще восстанавливали профессиональную деятельность. Аналогичная ситуация описывается и в работе J. Perk и K. Alexanderson, которые определили, что социально-профессиональная категория является предиктором раннего возвращения к труду, в частности, деятельность, требующая интенсивного физического напряжения, снижает вероятность возвращения к труду [18, 19].

Теперь обратимся к публикационным данным исследователей США. Ежегодно в США проводится около 200 тыс. операций КШ. По данным Американской ассоциации сердца, в США более 80% лиц старше 80 лет имеют ИБС, следовательно, актуален рост потребности реваскуляризации миокарда. По данным базы Чикаго, операция хирургической реваскуляризации миокарда была выполнена 990 (49,5%) лицам старше 70 лет. Причем доля пациентов в возрасте 70–74 г. составляла 32,9% ($n = 659$), а старше 75 лет – 16,5% ($n = 331$) [20]. По данным J. Chikwe и соавт., средний возраст прооперированных пациентов с 2005 по 2011 г. включительно составлял $66,8 \pm 10,8$ лет ($n = 22245$) [21]. Анализ 18 исследований показал, что доля пациентов, которым было выполнено КШ в возрасте > 70 лет, составляла 25%. При оценке качества жизни было показано, что пожилые лица, перенесшие КШ, имели показатели, сопоставимые с таковыми в общей популяции, что подтверждает положительное влияние КШ на качество жизни [22].

Схожая ситуация отмечена в Канаде, где было проведено исследование с участием 2561 пациента, которым выполнялось КШ. Обращает на себя внимание тот факт, что средний возраст пациентов был 66,5 (59,5–74,5) лет, причем доля пациентов старше 70 лет составила 44,5% [23].

Частота возвращения пациентов к труду после операции на сердце варьирует в различных странах минимум на 1/3 и более в сравнении с данными до операции [12, 13, 24–32]. Данные отличия могут быть объяснены различиями временных периодов и системы социально-экономической поддержки стран. Также нельзя исключать влияние сопутствующей патологии на утрату трудоспособности. Анализируя данные различных стран, можно прийти к заключению, что имеются различия в количестве пожилых пациентов, которым выполнялось КШ.

Теперь обратимся к данным отечественных исследователей. К сожалению, информация по данному вопросу ограничена в силу того, что в Российской Федерации существует мало регистров и баз КШ. В работе исследователей из Санкт-Петербурга был оценен трудовой статус у 200 пациентов, подвергшихся КШ в период с января по декабрь 2009 г. Средний возраст пациентов составил $57,7 \pm 7,8$ лет. Коллеги продемонстрировали, что исходно работали 87% пациентов, которым требовалось выполнение реваскуляризации миокарда. К концу периода 2-летнего наблюдения данный показатель резко снизился до 64%. Если подробнее рассмотреть динамику количества работающих лиц в зависимости от участия в восстановительной программе, то среди пациентов, участвовавших в последней, 82,6% продолжали работать (до КШ – 93,5%), а в группе без реабилитации данный показатель снизился с 81,5 до 55,6%. До операции 54% из этих пациентов уже были признаны инвалидами. После хирургического лечения данный показатель увеличился до 93% [33]. Причем представляется интересным тот факт, что среди пациентов, прошедших программу реабилитации после КШ, в 2 раза увеличилось количество пациентов, признанных инвалидами (с 43,5% исходно до 87% после КШ). В группе пациентов, не принимавших участия в реабилитационных мероприятиях, после КШ также отмечено увеличение числа пациентов, признанных инвалидами, с 63 до 98,1% [34]. Авторы объясняют данную парадоксальную динамику признанием инвалидами в 45,7% случаев после полной реваскуляризации лиц, не имевших инвалидность до КШ. В качестве причины оформления инвалидности высказывается инициатива участковых врачей поликлиник, а также пациентов.

По данным московских коллег, также был отмечен высокий процент инвалидизации пациентов после КШ. Было проанализировано 434 хирургических случая. Хирургические операции пациентам были проведены в клиниках Москвы. У тех пациентов, которые имели группу инвалидности до КШ, было отмечено сохранение инвалидности. А у пациентов, которые не имели до операции группы инвалидности, у 44% после операции была определена группа инвалидности [35]. Это согласуется с данными, полученными в ходе исследования в Воронежской государственной медицинской академии. А.И. Филимоновым и соавт. было показано, что после КШ за 3-летний период наблюдения в 100% случаев у всех инвалидов при переосвидетельствовании не удавалось добиться полной реабилитации. Это подтверждает факт, что применение высокотехнологичного метода лечения не решает проблему восстановления трудоспособности лиц, перенесших КШ [36].

Ухудшение показателей трудоспособности среди лиц, перенесших КШ, также отмечено в г. Челябинске. Регистр Челябинского межобластного кардиохирургического центра функционирует с 2000 г., в период с 2000 по 2009 г. было выполнено 2343 операции КШ [37, 38]. При анализе материалов регистра больных было установлено, что средний возраст пациентов на момент операции составлял $54,8 \pm 6,3$ лет. До операции инвалидность имели 34,5% больных, следовательно, 65,5% не имели инвалидности. После операции отмечено изменение соотношения в сторону увеличения количества лиц, которым была присвоена инвалидность, инвалидами были признаны 60,5%. Авторами был отмечен важный момент – причиной такой динамики было ухудшение состояния па-

циентов по причине основного заболевания, по поводу которого они и направлялись на хирургическое лечение. Анализ характера труда позволил установить, что физическим трудом занимались 79,1%, умственным – 20,9% пациентов. Среди мужчин трудоспособного возраста после хирургического лечения ССЗ было отмечено увеличение доли лиц, получивших инвалидность, до 76,6%. Если рассматривать причины, по которым пациенты выходили на инвалидность, то преобладали болезни системы кровообращения. Авторы пришли к выводу, что отмечается выраженная потеря трудового потенциала, которая влечет за собой экономический ущерб в размере 460,7 млн руб. [35, 39].

В Кемерово была проведена работа по оценке инвалидизации лиц, подвергшихся КШ. В исследование были включены 427 пациентов трудоспособного возраста (средний возраст – $52,8 \pm 4,5$ лет), которым в последующем было выполнено КШ в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Исходно 39% пациентов были инвалидами. После хирургического лечения доля пациентов, признанных инвалидами, увеличилась до 65%. Возврат к работе составил 35% в течение года после операции. Причем важен тот факт, что инвалиды и лица без инвалидности значительно не различались по клинико-anamnestическим показателям. Не было выявлено значимых различий между функциональным классом стенокардии, выраженностью сердечной недостаточности. Различия были отмечены только по наличию постинфарктного кардиосклероза – он встречался реже у пациентов без инвалидности. Авторами сделано заключение о том, что в России отсутствуют единые принципы возврата к трудовой деятельности пациентов после КШ [40].

Заключение

Анализируя результаты отечественных исследований, можно сказать, что в сравнении с западными странами в России высока доля пациентов трудоспособного возраста, которым выполняется хирургическое лечение ИБС. В нашей стране продолжают оставаться высокими показатели инвалидизации пациентов после КШ, причем инвалидность ни у кого из пациентов не снимается, если она была присвоена до КШ. Следовательно, в связи с высокой степенью инвалидизации отмечается низкая возвращаемость к труду. Крайне низкий показатель возвращения к труду пациентов трудоспособного возраста, перенесших КШ, изменчив в различных регионах, исследователями не выявлено объективных критериев этого. Нельзя не упомянуть важный социальный фактор, который подразумевает стремление лиц с низким уровнем доходов получать направление на медико-социальную экспертизу (МСЭ) с целью оформления ограничения трудоспособности, а также для получения социальных льгот.

Таким образом, очевидно, что в большинстве зарубежных стран более высока доля пациентов, которые возвращаются к труду после перенесенной операции КШ. Если опираться на зарубежные данные, то среди лиц, направляемых на операцию КШ, чаще встречаются пожилые пациенты, поэтому вопрос о возврате к труду уже частично снят. В России просматривается иная направленность. Преимущественно оперируются лица трудоспособного возраста. А после хирургического лечения высок процент присвоения инвалидности, которая до операции не имела места, с последующим низким возвратом к труду. В связи с этим становится важным поиск причин такой тенденции для глубокого понимания проблемы.

Литература

- Самутин К.А. Здоровье населения как составной элемент экономической политики государства. *Российское предпринимательство*. 2012;11(109):131–136.
- Школьников М.А., Абдулатипова И.В., Никитина С.Ю., Осокина Г.Г., Основные тенденции заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний детей и подростков в Российской Федерации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008;53(4):4–14.
- Гришина Л.П., Лунев В.П., Байраков В.И. Тенденции первичной инвалидности взрослого населения в Российской Федерации за 2001–2005 гг. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2006;6:30–32.
- Серебрякова В.Н., Кавешников В.С., Головина Е.А., Винницкая И.В., Кавешников А.В. Вопросы создания регистра пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся операции коронарного шунтирования, на современном этапе развития кардиологической помощи. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(4):55–61. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-55-61.
- Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Кузьмичкина М.А., Рябов В.В., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах. *Кардиология*. 2018;58(12):18–26. DOI: 10.18087/cardio.2605.
- Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Проблемы внедрения новой системы кардиореабилитации в России. *Российский кардиологический журнал*. 2013;4(102):14–22. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-4-14-22.
- Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Кузьмичкина М.А. Приверженность к лечению больных, перенесших инфаркт миокарда, и ее влияние на течение постинфарктного периода. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(S):40–41.
- Afanasiev S.A., Pavliukova E.N., Kuzmichkina M.A., Rebrova T.Y., Anfinogenova Y., Likhomanov K.S. et al. Nonpharmacological correction of hypersympatheticotonia in patients with chronic coronary insufficiency and severe left ventricular dysfunction. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2016;21(6):548–556.
- Бокерия Л.А. Современные тенденции развития сердечно-сосудистой хирургии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013;1:45–51.
- Abu-Omar Y., Taggart D.P. The present status of off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009;36(2):312–321. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.03.025.
- Vasiliaskas D., Raugaliene R., Grizas V., Marcinkeviciene J., Jasiukeviciene L., Kubilius R. et al. Return to work after coronary artery bypass surgery. *Medicina (Kaunas)*. 2008;44(11):841–847.
- Hallberg V., Kataja M., Tarkka M., Palomäki A. Working after CABG study group. Retention of work capacity after coronary artery bypass grafting. A 10-year follow-up study. *J. Cardiothorac. Surg.* 2009;4:6. DOI: 10.1186/1749-8090-4-6.
- Speziale G., Ruvolo G., Marino B. Quality of life following coronary bypass surgery. *J. Cardiovasc. Surg.* 1996;37(1):75–78.
- Fonager K., Lundbye-Christensen S., Andreassen J.J., Futtrup M., Christensen A.L., Ahmad K. et al. Work Status and Return to the Workforce after Coronary Artery Bypass Grafting and/or Heart Valve Surgery: A One-Year-Follow Up Study. *Rehabil. Res. Pract.* 2014;2014:631842. DOI: 10.1155/2014/631842.
- Butt J.H., Rørth R., Kragholm K., Kristensen S.L., Torp-Pedersen C., Gislason G.H. et al. Return to the Workforce Following Coronary Artery Bypass Grafting: A Danish Nationwide Cohort Study. *Int. J. Cardiol.* 2018;251:15–21. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.032.
- Worcester M.U., Elliott P.C., Turner A., Pereira J.J., Murphy B.M., Le Grande M.R. et al. Resumption of work after acute coronary syndrome or coronary artery bypass graft surgery. *Heart, Lung and Circulation*. 2014;23(5):444–453.
- Mehrdad R., Ghadiri A.N., Pouryaghoub G., Saraei M., Salimi F., Nejatian M. Predictors of early return to work after a coronary artery bypass graft surgery (CABG). *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. 2016;29(6):947–957. DOI: 10.13075/ijom.1896.00798.
- Perk J., Alexanderson K. Swedish council on technology assessment in health care (SBU). Chapter 8. Sick leave due to coronary artery disease or stroke. *Scand. J. Public. Health*. 2004;32(63):181–206. DOI: 10.1080/14034950410021880.

19. Pinto N., Shah P., Haluska B., Griffin R., Holliday J., Mundy J. Return to work after coronary artery bypass in patients aged under 50 years. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2012;20(4):387–391. DOI: 10.1177/0218492312437881.
20. Ascione R., Rees K., Santo K., Chamberlain M.H., Marchetto G., Taylor F. et al. Coronary artery bypass grafting in patients over 70 years old: the influence of age and surgical technique on early and mid-term clinical outcome. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* 2002;22(1):124–128. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00243-9.
21. Chikwe J., Lee T., Itagaki S., Adams D.H., Egorova N.N. Long-term outcomes after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting by experienced surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(13):1478–1486. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.029.
22. Shan L., Saxena A., McMahon R., Newcomb A. Coronary Artery Bypass Graft Surgery in the Elderly: A Review of Postoperative Quality of Life. *Circulation.* 2013;128(12):2333–2343. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000729.
23. Muller M.H.R., Maguire D., Kowalski S., Jacobsohn E., Mackenzie S. et al. Association of earlier extubation and postoperative delirium after coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019;pii:S0022-5223(19)30721-4. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.03.047.
24. Bradshaw P.J., Jamrozik K., Gilfillan I.S., Thompson P.L. Return to work after coronary artery bypass surgery in a population of long-term survivors. *Heart Lung Circ.* 2005;14(3):191–196. DOI: 10.1016/j.hlc.2004.12.022.
25. Skinner J.S., Farrer M., Albers C.J., Neil H.A.W., Adams P.C. Patient-related outcomes five years after coronary artery bypass graft surgery. *QJM.* 1999;92(2):87–96. DOI: 10.1093/qjmed/92.2.87.
26. Hlatky M.A., Boothroyd D., Horine S., Winston C., Brooks M.M., Rogers W. et al. Employment after coronary angioplasty or coronary bypass surgery in patients employed at the time of revascularization. *Ann. Intern. Med.* 1998;129(7):543–547.
27. Sellier P., Varailac P., Chatellier G., D'Agrosa-Boiteux M.C., Douard H., Dubois C. et al. Factors Influencing Return to Work at One Year After Coronary Bypass Graft Surgery: Results of the PERISCOP Study. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2003;10(6):469–475. DOI: 10.1097/01.hjr.0000106837.97722.86.
28. Davoodi S., Sheikhatvan M., Karimi A., Hossein Ahmadi S., Sheikhatollahi M. Determinants of social activity and work status after coronary bypass surgery. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2010;18(6):551–556. DOI: 10.1177/0218492310386630.
29. Boudrez H., De Backer G. Recent findings on return to work after an acute myocardial infarction or coronary artery bypass grafting. *Acta Cardiologica.* 2000;55(6):341–349. DOI: 10.2143/AC.55.6.2005765.
30. Simchen E., Naveh I., Zitser-Gurevich Y., Brown D., Galai N. Is participation in cardiac rehabilitation programs associated with better quality of life and return to work after coronary artery bypass operations? The Israeli CABG Study. *Isr. Med. Assoc. J.* 2001;3(6):399–403.
31. Pocock S.J., Henderson R.A., Seed P., Treasure T., Hampton J.R. Quality of life, employment status, and anginal symptoms after coronary angioplasty or bypass surgery: 3-year follow-up in the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) Trial. *Circulation.* 1996;94(2):135–142. DOI: 10.1161/01.cir.94.2.135.
32. Geissler B., Aggestrup S. Qualitative assessment of pain relief and functional improvement after coronary bypass operation. *Ugeskr. Laeger.* 2002;164(11):1506–1510.
33. Лубинская Е.И., Николаева О.Б., Демченко Е.А. Влияние кардиореабилитации больных ИБС после коронарного шунтирования на размер и структуру затрат на лечение в течение 2 лет после операции. *Трансляционная медицина.* 2014;2:52–57. DOI: 10.18705/2311-4495-2014-0-2-52-57.
34. Лубинская Е.И., Николаева О.Б., Демченко Е.А. Сопоставление клинической и социальной эффективности кардиореабилитации больных, перенесших коронарное шунтирование. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2012;1(37):218–223.
35. Самородская И.В., Фуфаев Е.Н. Временная нетрудоспособность и инвалидность при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация.* 2011;2:45–46.
36. Филимонов А.И., Сергеева О.В., Кузнецов С.И., Козлов Ю.С. Оценка особенностей первичной инвалидности у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования для формирования оптимальной модели реабилитации. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация.* 2009;1:22–24.
37. Барбараш О.Л., Самородская И.В., Эфрос Л.А., Помешкина С.А., Кондрикова Н.В., Бойцов С.А. Вопросы определения инвалидности после коронарного шунтирования. *Кардиология.* 2016;56(6):96–101. DOI: 10.18565/cardio.2016.6.96-101.
38. Эфрос Л.А., Лукин О.П., Бурков А.А., Зырянова Д.Н., Чернов А.Д. Структура сочетанных операций на сердце у больных ишемической болезнью сердца. *Уральский медицинский журнал.* 2019;7(175):28–35.
39. Эфрос Л.А., Самородская И.В. Выживаемость и трудоспособность у мужчин после коронарного шунтирования (анализ данных регистра). *Клиническая медицина.* 2013;91(5):27–31.
40. Помешкина С.А., Кондрикова Н.В., Крупянко Е.В., Каган Е.С., Барбараш О.Л. Анализ подходов к оценке стойкой утраты трудоспособности у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардиология.* 2013;7:62–66.

References

1. Samutin K.A. Public health as an integral element of the national economic policy. *Russian Journal of Entrepreneurship.* 2012;11(109):131–136 (In Russ.).
2. Shkolnikova M.A., Abdulatipova I.V., Nikitiina S.Yu., Osokina G.G. Basic trends in cardiovascular morbidity and mortality in children and adolescents in the Russian Federation. *Russ. Vestn. Perinatol. Pediat.* 2008;53(4):4–14 (In Russ.).
3. Grishina L.P., Lunev V.P., Bayrakov V.I. Tendencies of primary disability in the adult population of the Russian Federation for 2001–2005. *Health Care of the Russian Federation.* 2006;6:30–32 (In Russ.).
4. Serebryakova V.N., Kaveshnikov V.S., Golovina E.A., Vinnitskaya I.V., Kaveshnikov A.V. Issues of creating a registry of patients with coronary heart disease undergoing coronary artery bypass surgery at the present stage of cardiological care development. *The Siberian Medical Journal.* 2019;34(4):55–61 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-55-61.
5. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Kuzmichkina M.A., Ryabov V.V., Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Characteristics and treatment of patients with heart failure admitted to a cardiology department in 2002 and 2016. *Kardiologiya.* 2018;58(12):18–26 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2605.
6. Aronov D.M., Bubnova M.G. Challenges of the implementation of a new cardiac rehabilitation system in Russia. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;4(4):14–22 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2013-4-14-22.
7. Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Kuzmichkina M.A. Adherence to the treatment of patients after myocardial infarction, and its effect on the course of the post-infarction period. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(S):40–41 (In Russ.).
8. Afanasiev S.A., Pavliukova E.N., Kuzmichkina M.A., Rebrova T.Y., Anfinogenova Y., Likhomanov K.S. et al. Nonpharmacological correction of hypersympatheticotonia in patients with chronic coronary insufficiency and severe left ventricular dysfunction. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 2016;21(6):548–556.
9. Bockeria L.A. Modern tendencies in the development of cardiovascular surgery. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2013;1:45–51 (In Russ.).
10. Abu-Omar Y., Taggart D.P. The present status of off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009;36(2):312–321. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.03.025.
11. Vasiliauskas D., Raugaliene R., Grizas V., Marcinkeviciene J., Jasiukeviciene L., Kubilius R. et al. Return to work after coronary artery bypass surgery. *Medicina (Kaunas).* 2008;44(11):841–847.
12. Hallberg V., Kataja M., Tarkka M., Palomaki A. Working after CABG study group. Retention of work capacity after coronary artery bypass grafting. A 10-year follow-up study. *J. Cardiothorac. Surg.* 2009;4:6. DOI: 10.1186/1749-8090-4-6.
13. Speziale G., Ruvolo G., Marino B. Quality of life following coronary bypass surgery. *J. Cardiovasc. Surg.* 1996;37(1):75–78.
14. Fonager K., Lundbye-Christensen S., Andreasen J.J., Futtrup M., Christensen A.L., Ahmad K. et al. Work Status and Return to the Workforce after Coronary Artery Bypass Grafting and/or Heart Valve Surgery: A One-Year-Follow Up Study. *Rehabil. Res. Pract.* 2014;2014:631842. DOI: 10.1155/2014/631842.
15. Butt J.H., Rørth R., Kragholm K., Kristensen S.L., Torp-Pedersen C., Gislason G.H. et al. Return to the Workforce Following Coronary Artery Bypass Grafting: A Danish Nationwide Cohort Study. *Int. J. Cardiol.* 2018;251:15–21. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.032.
16. Worcester M.U., Elliott P.C., Turner A., Pereira J.J., Murphy B.M., Le Grande M.R. et al. Resumption of work after acute coronary syndrome or coronary artery bypass graft surgery. *Heart, Lung and Circulation.* 2014;23(5):444–453.
17. Mehrdad R., Ghadiri A.N., Pouryaghoub G., Saraei M., Salimi F., Nejatian M.

- Predictors of early return to work after a coronary artery bypass graft surgery (CABG). *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. 2016;29(6):947–957. DOI: 10.13075/ijomeh.1896.00798.
18. Perk J., Alexanderson K. Swedish council on technology assessment in health care (SBU). Chapter 8. Sick leave due to coronary artery disease or stroke. *Scand. J. Public. Health*. 2004;32(63):181–206. DOI: 10.1080/14034950410021880.
 19. Pinto N., Shah P., Haluska B., Griffin R., Holliday J., Mundy J. Return to work after coronary artery bypass in patients aged under 50 years. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2012;20(4):387–391. DOI: 10.1177/0218492312437881.
 20. Ascione R., Rees K., Santo K., Chamberlain M.H., Marchetto G., Taylor F. et al. Coronary artery bypass grafting in patients over 70 years old: the influence of age and surgical technique on early and mid-term clinical outcome. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2002;22(1):124–128. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00243-9.
 21. Chikwe J., Lee T., Itagaki S., Adams D.H., Egorova N.N. Long-term outcomes after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting by experienced surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(13):1478–1486. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.029.
 22. Shan L., Saxena A., McMahon R., Newcomb A. Coronary Artery Bypass Graft Surgery in the Elderly: A Review of Postoperative Quality of Life. *Circulation*. 2013;128(121):2333–2343. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000729.
 23. Muller M.H.R., Maguire D., Kowalski S., Jacobsohn E., Mackenzie S. et al. Association of earlier extubation and postoperative delirium after coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019;pii:S0022-5223(19)30721-4. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.03.047.
 24. Bradshaw P.J., Jamrozik K., Gilfillan I.S., Thompson P.L. Return to work after coronary artery bypass surgery in a population of long-term survivors. *Heart Lung Circ.* 2005;14(3):191–196. DOI: 10.1016/j.hlc.2004.12.022.
 25. Skinner J.S., Farrer M., Albers C.J., Neil H.A.W., Adams P.C. Patient-related outcomes five years after coronary artery bypass graft surgery. *QJM*. 1999;92(2):87–96. DOI: 10.1093/qjmed/92.2.87.
 26. Hlatky M.A., Boothroyd D., Horine S., Winston C., Brooks M.M., Rogers W. et al. Employment after coronary angioplasty or coronary bypass surgery in patients employed at the time of revascularization. *Ann. Intern. Med.* 1998;129(7):543–547.
 27. Sellier P., Varailac P., Chatellier G., D'Agrosa-Boiteux M.C., Douard H., Dubois C. et al. Factors Influencing Return to Work at One Year After Coronary Bypass Graft Surgery: Results of the PERISCOP Study. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2003;10(6):469–475. DOI: 10.1097/01.hjr.0000106837.97722.86.
 28. Davoodi S., Sheikhatvan M., Karimi A., Hossein Ahmadi S., Sheikhatollahi M. Determinants of social activity and work status after coronary bypass surgery. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2010;18(6):551–556. DOI: 10.1177/0218492310386630.
 29. Boudrez H., De Backer G. Recent findings on return to work after an acute myocardial infarction or coronary artery bypass grafting. *Acta Cardiologica*. 2000;55(6):341–349. DOI: 10.2143/AC.55.6.2005765.
 30. Simchen E., Naveh I., Zitser-Gurevich Y., Brown D., Galai N. Is participation in cardiac rehabilitation programs associated with better quality of life and return to work after coronary artery bypass operations? The Israeli CABG Study. *Isr. Med. Assoc. J.* 2001;3(6):399–403.
 31. Pocock S.J., Henderson R.A., Seed P., Treasure T., Hampton J.R. Quality of life, employment status, and anginal symptoms after coronary angioplasty or bypass surgery: 3-year follow-up in the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) Trial. *Circulation*. 1996;94(2):135–142. DOI: 10.1161/01.cir.94.2.135.
 32. Geissler B., Aggestrup S. Qualitative assessment of pain relief and functional improvement after coronary bypass operation. *Ugeskr. Laeger*. 2002;164(11):1506–1510.
 33. Lubinskaya E.I., Nikolaeva O.B., Demchenko E.A. Impact of patient cardiac rehabilitation participation after coronary artery bypass surgery on treatment cost and input pattern. *Translational Medicine*. 2014;2:52–57 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2014-0-2-52-57.
 34. Lubinskaya E.I., Nikolaeva O.B., Demchenko E.A. Clinical and social effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation program in patient after coronary artery bypass surgery. *Vestnik of Russian Military Medical Academy*. 2012;1(37):218–223 (In Russ.).
 35. Samorodskaya I.V., Fufayev E.N. Temporary disability and invalidity in cardiovascular diseases. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2011;2:45–46 (In Russ.).
 36. Filimonov A.I., Sergeyeva O.V., Kuznetsov S.I., Kozlov Yu.S. Evaluation of characteristics of primary disability in patients with ischemic heart disease after coronary arterial bypass graft and development of effective rehabilitation model. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2009;1:22–24 (In Russ.).
 37. Barbarash O.L., Samorodskaya I.V., Efos L.A., Pomeskina S.A., Kondrikova N.V., Boitsov S.A. Problems of determination of degree of disability after coronary artery bypass surgery. *Kardiologiya*. 2016;56(6):96–101 (In Russ.). DOI: 10.18565/cardio.2016.6.96-101.
 38. Efos L.A., Lukin O.P., Burkov A.A., Zyryanova D.N., Chernov A.D. Structure of combined operations on the heart among patients with ischemic heart disease. *Ural Medical Journal*. 2019;7(175):28–35 (In Russ.).
 39. Efos L.A., Samorodskaya I.V. Survival and working ability in men after coronary bypass surgery (analysis of registry data). *Clinical Medicine*. 2013;91(5):27–31 (In Russ.).
 40. Pomeskina S.A., Kondrikova N.V., Krupnyanko E.V., Kagan E.S., Barbarash O.L. Analysis of approaches to assessment of persistent loss of capacity to work in patients who had undergone coronary bypass surgery. *Kardiologiya*. 2013;7:62–66 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Кузьмичкина М.А. осуществила отбор источников литературы, участвовала в обсуждении концепции обзора.

Серебрякова В.Н. предложила концепцию обзора, проверила интеллектуальное содержание рукописи.

Сведения об авторах

Кузьмичкина Мария Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологических вмешательств и телемедицины, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5587-3947.
E-mail: kuzmariakuz@gmail.com.

Серебрякова Виктория Николаевна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологических вмешательств и телемедицины, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9265-708X.
E-mail: vsk75@yandex.ru.

 **Кузьмичкина Мария Анатольевна**, e-mail: kuzmariakuz@gmail.com.
com.

Information on author contributions

Kuzmichkina M.A. selected the literature sources and contributed to the discussion of review concept.

Serebryakova V.N. proposed review concept and revised the intellectual content of the manuscript.

Information about the authors

Maria A. Kuzmichkina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Registries of Cardiovascular Diseases, High-Tech Interventions and Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5587-3947.
E-mail: kuzmariakuz@gmail.com.

Victoria N. Serebryakova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Registries of Cardiovascular Diseases, High-Tech Interventions and Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9265-708X.
E-mail: vsk75@yandex.ru.

 **Maria A. Kuzmichkina**, e-mail: kuzmariakuz@gmail.com.

Received April 10, 2020

Поступила 10.04.2020

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-50-55>
УДК 614.2:36]-053.87/.9

Некоторые организационные аспекты медико-социальной помощи лицам пожилого и старческого возраста

С.С. Важаева, Н.Ф. Шильникова

Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, Российская Федерация, Забайкальский край, Чита, ул. Горького, 39А

Аннотация

Старение населения является закономерным процессом увеличения продолжительности жизни и характеризуется ростом абсолютного числа и доли лиц пожилого и старческого возраста в структуре населения. Указанные демографические изменения ведут к повышению потребности в медицинской и социальной помощи среди населения данной возрастной группы и требуют разработки и внедрения мер государственной политики в этом направлении.

Ключевые слова:	лица пожилого и старческого возраста, программно-целевые инструменты действия, заболеваемость, гериатрическая помощь, социальное обслуживание.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Важаева С.С., Шильникова Н.Ф. Некоторые организационные аспекты медико-социальной помощи лицам пожилого и старческого возраста. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):50–55. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-50-55 .

Organization of medical and social care for the elderly and senile patients

Svetlana S. Vazhaeva, Natalia F. Shilnikova

Chita State Medical Academy,
39A, Gorkogo str., Chita, 672000, Russian Federation

Abstract

Population ageing is a natural process characterized by the increase in life expectancy and by a growth in the absolute number and proportion of elderly and senile persons in the population. These demographic changes increase the need for medical and social care among the people of this age group and require the development and implementation of new public policies.

Keywords:	elderly and senile persons, program-targeted tools of action, incidence, geriatric care, social services.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Vazhaeva S.S., Shilnikova N.F. Organization of medical and social care for the elderly and senile patients. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):50–55. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-50-55 .

Введение

Демографическим феноменом XXI века стало явление, известное как старение населения, проявляющееся неуклонным ростом категории людей старше трудоспособного возраста. В анализе изменений возрастной структуры населения в 1950–2050 гг., проведенном Организацией Объединенных Наций (ООН), отмечается, что в 2017 г. доля людей в возрасте 60 лет и старше во всем мире составила 13% (962 млн людей) от общей численности населения. Удельный вес данной категории населения растет более интенсивными темпами по сравнению с другими категориями. Темп прироста составляет 3% в год. По прогнозам экспертов, при данном темпе роста в 2030 г. число пожилых людей составит 1,4 млрд, в 2050 г. – 2,1 млрд, а в 2100 г. – 3,1 млрд человек. Учитывая колоссальный прирост пожилых людей, относительную стабильность численности младшей возрастной группы и снижение численности населения трудоспособного возраста, можно прогнозировать рост коэффициента демографической нагрузки (в 2007 г. данный показатель составлял 330, в 2018 г. – 454). Старение населения является закономерным итогом увеличения ожидаемой продолжительности жизни. По данным Федеральной службы государственной статистики, этот показатель по России в 2016 г. составил 72,2; в 2017 г. – 72,7 [1].

Смертность среди мужчин выше смертности среди женщин во всех возрастных группах, вследствие чего соотношение полов в возрастной группе старше трудоспособного возраста имеет перевес в сторону женского населения. Доля мужчин среди населения всего мира старше трудоспособного возраста на протяжении нескольких десятилетий не превышает 30% и в 2018 г. составила 29,7%. Такое соотношение полов в этой категории населения накладывает отпечаток на показатели заболеваемости [2, 3].

Подобная демографическая ситуация сложилась в большинстве стран мира, в большей части это касается развитых стран. Не является исключением и Российская Федерация, в которой рост продолжительности жизни наблюдается с 2007 г. В 2007 г. доля лиц старше трудоспособного возраста составила 20,8% от общего числа населения (29,7 млн человек), на начало 2018 г. это число составило 25,4% (37,4 млн человек). Согласно среднему варианту прогноза, к 2035 г. их доля возрастет до 30% от общего числа населения страны и составит 43 млн человек [1].

В различных субъектах Российской Федерации удельный вес лиц старше трудоспособного возраста значительно отличается. Наиболее высоких значений данный показатель достигает в Тульской области (30,6%), наименьших – в Чеченской Республике (10,4%) [4].

Сложившаяся демографическая ситуация ведет к снижению доли работающего населения и увеличению коэффициента демографической нагрузки, что вызывает необходимость продолжения трудовой деятельности после достижения пенсионного возраста, делая приоритетным направлением государственной политики поддержание активного долголетия и совершенствование организации медико-социальной помощи гражданам старшего поколения.

Цель данной статьи: изучение основных направлений государственной политики в отношении граждан пожилого и старческого возраста.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели проведен анализ литературных источников зарубежных и отечественных авторов с использованием электронных поисковых систем PubMed, Google Scholar и научной электронной библиотеки eLIBRARY, анализ нормативно-правовых актов международного, федерального и регионального уровня с использованием справочно-правовой системы «Гарант», анализ статистических изданий Федеральной службы государственной статистики. Из указанных источников методом контент-анализа отобрано 54 публикации по ключевым словам: демографическая ситуация, правовые основы медицинской помощи, организация медико-социальной помощи лицам пожилого и старческого возраста, гериатрическая помощь. В статье представлены данные 25 источников.

Результаты

Меры государственной политики Российской Федерации в отношении пожилых лиц подразумевают под собой не только законодательную деятельность, но и внедрение программно-целевых инструментов. Программно-целевые инструменты действия в отношении пожилых людей в России используются на протяжении около трех десятилетий. Впервые такой инструмент, носивший название федеральная целевая программа «Старшее поколение» (далее – Федеральная программа), был принят Указом Президента Российской Федерации от 13 июня 1996 г. № 883 и реализован в 1997–2004 гг.

Причинами разработки Федеральной программы послужил, во-первых, анализ социально-демографических и экономических характеристик, свидетельствующих о наличии основных проблем пожилых граждан России: неудовлетворительное состояние здоровья, малообеспеченность, одиночество, во-вторых, поддержка принципов ООН в отношении пожилых лиц «Сделать полнокровной жизнь лиц преклонного возраста» (1991 г.) [5, 6].

В Федеральной программе были сформулированы цели и задачи, направленные на повышение уровня правового регулирования в отношении пожилых граждан, качества и доступности медицинской и медико-социальной помощи, на формирование оптимальной среды жизни для пожилых людей, обеспечение пожилых граждан активной занятостью. Федеральная программа содержала систему мероприятий, описание источников ресурсного обеспечения, механизмы реализации и контроля над ходом реализации программы. Недостатком Федеральной программы явилось отсутствие целевых показателей. Несмотря на это, благодаря реализации Федеральной программы удалось достичь решения многих сохранявшихся проблем в отношении пожилых людей:

- пересмотрена и обновлена нормативно-правовая база в отношении социального обслуживания лиц пожилого и старческого возраста;

- разработан национальный стандарт Российской Федерации (ГОСТ Р 53058-2008) «Социальное обслуживание населения. Социальные услуги гражданам пожилого возраста»;

- созданы новые учреждения медицинской и социальной помощи (геронтологические центры, геронтопсихиатрические центры, дома временного пребывания, дома малой вместимости, больницы медико-социальной помощи, мобильные социальные службы, центры (клубы) для пожилых людей и др.) [7].

В последующее десятилетие после реализации Федеральной программы подобных программно-целевых инструментов действий в отношении пожилых граждан на федеральном уровне не принималось. Возникающие проблемы решались с помощью принятия целевых региональных программ, финансируемых за счет средств территориального бюджета, что привело к выявлению проблем в регионах с недостаточным и дефицитным финансированием, которые требовали решения на федеральном уровне. Постановлением Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 296 была принята государственная программа «Социальная поддержка граждан» (далее – Государственная программа). Цель Государственной программы – повышение доступности социального обслуживания населения и создание условий для роста благосостояния граждан, нуждающихся в социальной поддержке. В соответствии с целью определены задачи, одной из которых является обеспечение потребностей граждан старших возрастов и других социально незащищенных групп населения в социальном обслуживании. В Государственной программе выделена подпрограмма «Старшее поколение», целью которой является улучшение условий жизни граждан старшего поколения. В программе определены целевые индикаторы, которые направлены на один аспект жизни пожилых людей – социальное обслуживание [8]. Концентрация внимания только на это направление привела к выявлению ряда проблем и барьеров в других сферах жизни лиц пожилого и старческого возраста. Для решения этих проблем Распоряжением Правительства РФ от 05.02.2016 г. № 164-р была утверждена Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 г. (далее – Стратегия). Целью Стратегии являются достижение активного долголетия, повышение уровня и качества жизни людей старшего поколения. В Стратегии описано современное положение граждан данной возрастной категории, указаны существующие проблемы во всех сферах их жизни. С учетом имеющихся проблем и поставленной цели определены задачи и принципы, на которых базируется Стратегия. Одним из наиболее важных принципов является поддержание межведомственного взаимодействия на федеральном, региональном и муниципальном уровнях [9]. В ходе практической реализации Стратегии выявлен ряд существенных рисков, способных повлиять на результаты ее реализации. Целевые показатели, определенные в ней, не носят комплексного характера для некоторых направлений, а для некоторых и вовсе не определены. В тексте Стратегии отмечается, что реализация направлений Стратегии должна осуществляться в соответствии с нормативно-правовыми актами Российской Федерации, в том числе государственными программами [10]. Проблемы пожилых людей как особой целевой группы населения, помимо Стратегии долгосрочного развития пенсионной системы Российской Федерации, зафиксированы лишь в одном документе – Стратегии развития физической культуры и спорта в Российской Федерации на период до 2020 г. [11]. Это вызывает вопросы с позиции реалистичности реализации Стратегии и указывает на необходимость принятия поправок и дополнений в данный документ.

Стратегия предполагает несколько механизмов реализации, одним из которых является научно-методический механизм, который включает в себя разработку, ко-

ординацию, устойчивое финансирование и реализацию научных исследований в различных областях жизнедеятельности граждан старшего поколения [10, 12].

Исследования в области геронтологии можно разделить на три основных направления:

1. Эпидемиологические исследования.
2. Доказательная медицина.
3. Фундаментальная геронтология.

Эпидемиологические исследования являются основой для планирования развития гериатрической помощи. Они нацелены на получение информации о состоянии здоровья лиц пожилого и старческого возраста, изучение заболеваемости данной возрастной категории, качества и доступности гериатрической помощи. Наиболее масштабным в данном направлении является Эпидемиологическое исследование распространенности гериатрических синдромов и возраст-ассоциированных заболеваний у пожилых людей в регионах Российской Федерации с разными климатическими, экономическими и демографическими характеристиками (ЭВКАЛИПТ). Это исследование реализуется в 16 регионах России с различными климатическими, экономическими и демографическими условиями. Полученные данные позволят разработать оптимальные объемы ресурсов для оказания медико-социальной помощи.

Исследования в области доказательной медицины помогают получить данные об особенностях проявления различных заболеваний у пациентов старшей возрастной группы, на основе которых разрабатываются клинические рекомендации. Исследования фундаментальной геронтологии направлены на улучшение понимания процессов старения и разработку профилактических стратегий. При проведении эпидемиологического исследования можно получить комплексную оценку состояния здоровья лиц старшего возраста. Показателями, характеризующими состояние пожилого населения, являются средняя продолжительность жизни, заболеваемость и смертность. Динамика данных показателей обусловлена взаимодействием множества детерминант, наиболее важными из которых являются социально-экономические. В эту группу входят уровень доходов, место и условия проживания, доступность медицинских и социальных услуг, возможность участия в культурно-массовых мероприятиях, социальная стабильность, уважительное отношение к пожилым в обществе, мобильность и многое другое [13, 14]. Для улучшения данных показателей Правительством Российской Федерации была принята вышеуказанная Стратегия, разработана и активно внедряется национальный проект «Демография», включающий в себя федеральный проект «Старшее поколение». Благодаря их реализации на территории страны показатели продолжительности жизни, заболеваемости и смертности лиц пожилого и старческого возраста имеют положительную динамику [15, 16]. По данным комплексного мониторинга социально-экономического положения пожилых людей, проводимого Федеральной службой государственной статистики, показатель смертности в данной возрастной группе снизился на 10,7% (с 42,2 человек на 1000 населения в 2013 г. до 37,7 в 2018 г.). Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни граждан старше трудоспособного возраста возросла с 15,73 лет в 2013 г. до 16,56 лет в 2018 г. у мужчин, с 25,36 до 26,28 лет – у женщин [17, 18].

Изменения в организме пожилого человека, связанные с естественным процессом старения, приводят к

возникновению и прогрессированию хронических неинфекционных заболеваний, что ведет к повышению показателей заболеваемости данной возрастной категории в сравнении с другими.

По мнению главного гериатра Министерства здравоохранения Российской Федерации О.Н. Ткачевой, ситуация в нашей стране может иметь несколько вариантов развития:

1. Увеличение продолжительности жизни повлечет за собой увеличение возраста, в котором ухудшается здоровье и теряется трудоспособность, заболеваемость при этом не будет увеличиваться.

2. Увеличение продолжительности жизни не будет сопровождаться увеличением возраста утраты трудоспособности и ухудшения здоровья, что приведет к росту заболеваемости.

3. Промежуточный вариант, при котором старение населения не будет сопровождаться ухудшением состояния здоровья населения в целом, но некоторые виды тяжелых заболеваний будут более распространенными [19].

В настоящее время ситуация в нашей стране складывается по второму варианту – продолжительность жизни населения увеличивается, а возраст ухудшения здоровья и утраты трудоспособности остается неизменным. Удельный вес здоровых людей среди лиц 60–69 лет составляет 21,2%, среди лиц 70 лет и старше – 17,2%. В среднем один пациент, достигший возраста 60 лет, имеет четыре-пять различных хронических заболеваний. Более 40% из всех впервые выявленных заболеваний у граждан старше 18 лет приходится на пожилых людей. Потребность в первичной медико-санитарной помощи у пожилых в 2–4 раза выше, чем у лиц трудоспособного возраста. Потребность в госпитализации у пожилых в 1,5–3 раза выше, чем у лиц трудоспособного возраста [20].

Увеличение доли лиц старше 60 лет в структуре всего населения, а также повышение с возрастом потребности в медицинской помощи ведут к росту объемов ресурсов, необходимых для оказания медицинской помощи данной категории граждан. Затраты на медицинскую помощь пациенту 70 лет и старше в 7 раз выше стоимости лечения пациентов 16–64 лет.

В настоящее время в Российской Федерации гериатрическая медицинская помощь регламентирована Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 38н от 29.01.2016 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю гериатрии» и оказывается на трех уровнях. Первый уровень предполагает организацию медицинской помощи пожилым людям в амбулаторных условиях, сюда относятся гериатрические отделения/кабинеты поликлиник. Второй уровень предполагает организацию гериатрической помощи в стационарных условиях, сюда входят гериатрические центры (гериатрическая больница, госпиталь ветеранов войн, многопрофильная медицинская организация с гериатрическим отделением) и гериатрические отделения/койки многопрофильных медицинских организаций. К третьему уровню относятся федеральные научные центры геронтологии и гериатрии [21, 22]. Такая система призвана обеспечить высокую доступность и качество гериатрической помощи за счет преемственности ведения пациентов на разных уровнях.

Особенностью гериатрической помощи является ее междисциплинарный характер, так как лечение пожилых пациентов проводит не только врач-гериатр, но и врачи

других специальностей – участковые терапевты, врачи общей практики, медицинские реабилитологи, врачи по лечебной физкультуре. Особая роль при оказании гериатрической помощи отводится врачам-терапевтам участковым, так как именно они должны выявить пациентов, нуждающихся в консультации врача-гериатра и с учетом его рекомендаций составить индивидуальный план лечения с динамическим наблюдением такого пациента. В связи с этим возникает необходимость обучения медицинских работников первичного звена по дополнительным программам, связанным с оказанием медицинской помощи гражданам пожилого и старческого возраста. [23, 24].

Гериатрические пациенты страдают хроническими возрастными заболеваниями, которые не поддаются полному излечиванию и требуют длительного и непрерывного лечения. Такие заболевания снижают мобильность пациентов и вызывают проблемы в самообслуживании, в связи с чем возникает потребность не только в медицинской, но и в социальной помощи. По результатам комплексного наблюдения условий жизни населения, проводимого Федеральной службой государственной статистики, потребность в социальном обслуживании в органах социальной защиты в 2018 г. испытывают более 80% лиц старше 65 лет. В Российской Федерации система социального обслуживания направлена на достижение максимально полного объема социальных услуг и повышение доступности этих услуг для каждого пенсионера. Для достижения этих целей был разработан и вступил в силу с января 2015 г. Федеральный закон от 28.12.2013 г. № 442-ФЗ «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации» (далее – Федеральный закон), предусматривающий принципы, на которых основывается социальное обслуживание на территории страны:

- 1) равный, свободный доступ граждан к социальному обслуживанию вне зависимости от их пола, расы, возраста, национальности, языка, происхождения, места жительства, отношения к религии, убеждений и принадлежности к общественным объединениям;
- 2) адресность предоставления социальных услуг;
- 3) приближенность поставщиков социальных услуг к месту жительства получателей социальных услуг, достаточность количества поставщиков социальных услуг для обеспечения потребностей граждан в социальном обслуживании, достаточность финансовых, материально-технических, кадровых и информационных ресурсов у поставщиков социальных услуг;
- 4) сохранение пребывания гражданина в привычной благоприятной среде;
- 5) добровольность;
- 6) конфиденциальность.

Федеральный закон предусматривает формы социального обслуживания – это социальное обслуживание на дому, социальное обслуживание в полустационарной и стационарной формах. По данным федерального статистического наблюдения, на начало 2018 г. более 1,1 млн человек являются получателями социальных услуг на дому. На территории страны действует более 1,5 тыс. стационарных организаций социального обслуживания.

Очередность на размещение граждан в стационарные организации социального обслуживания сохранялась, но благодаря реализации планов мероприятий (дорожной карте) «Повышение эффективности и качества услуг

в сфере социального обслуживания населения (2013–2018 гг.)» данный показатель удалось снизить с 11897 человек в 2016 г. до 3239 человек в 2018 г., в том числе за счет активного внедрения в субъектах Российской Федерации стационарзамещающих технологий.

В Федеральном законе определены виды социальных услуг с учетом индивидуальных потребностей получателей: социально-бытовые, социально-медицинские, социально-психологические, социально-педагогические, социально-трудовые, социально-правовые, услуги в целях повышения коммуникативного потенциала получателей социальных услуг, имеющих ограничения жизнедеятельности, в том числе детей-инвалидов, срочные социальные услуги [25].

Кроме Федерального закона социальное обслуживание в Российской Федерации регламентировано государственной программой «Социальная поддержка граждан», целью которой является повышение доступности социального обслуживания населения. Достаточная нор-

мативно-правовая база данной сферы жизни пожилых граждан делает ее менее проблематичной в сравнении с другими сферами.

Заключение

Проведенный анализ позволил сделать вывод, что реализация комплексных целевых программ в отношении пожилых граждан имеет положительные результаты, но применение таких программ на федеральном уровне затрудняет межведомственное взаимодействие при организации комплексной медико-социальной помощи данной категории граждан. Для более тесного и плодотворного взаимодействия необходима разработка и принятие политических мер как на федеральном, так и на региональном уровнях, что, в свою очередь, требует изучения региональных особенностей состояния здоровья пожилых граждан и системы оказания медицинской и социальной помощи этой категории граждан и является перспективным направлением дальнейшего научного поиска.

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://www.gks.ru/folder/12781> (14.05.2019).
2. Шабалин В.Н. Организация работы гериатрической службы в условиях прогрессирующего демографического старения населения Российской Федерации. *Успехи геронтологии*. 2009;22(1):185–196.
3. United Nations (UN), World Population Ageing: 1950–2050. URL: www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050 (01.06.2019).
4. Щербакова Е.М. Старшие поколения населения России. *Демоскоп Weekly*. 2019;797–798. URL: <http://demoscope.ru/weekly/2019/0797/barom01.php> (23.04.2019).
5. Принципы Организации Объединенных Наций в отношении пожилых людей. *Резолюция 46/91* Генеральной Ассамблеи от 16 декабря 1991 г. URL: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/oldprinc.shtml (06.02.2019).
6. Доклад Всемирной ассамблеи по проблемам старения. Вена, 26 июля – 6 августа 1982 г. Организация Объединенных Наций; гл.6, разд.А.
7. Постановление Правительства Российской Федерации от 28 августа 1997 г. № 1090. «О федеральной целевой программе «Старшее поколение» на 1997–1999 гг.». URL: <http://docs.cntd.ru/document/9048529> (15.08.2019).
8. Постановление Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 296 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Социальная поддержка граждан». URL: <http://base.garant.ru/70644062/> (15.08.2019).
9. Денисов И.Н., Куницына Н.М., Ильницкая А.Н., Фесенко В.В., Фесенко Э.В., Люцко В.В. и др. Маркетинг в здравоохранении и проблемы организации гериатрической службы. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;5.
10. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 05 февраля 2016 г. № 164-р. «Об утверждении Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 г.». URL: <http://base.garant.ru/71322816/> (23.03.2019).
11. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 07 апреля 2009 г. № 1101-р. «Об утверждении Стратегии развития физической культуры и спорта в Российской Федерации на период до 2020 г.». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/96059/> (15.08.2019).
12. Трубин В., Николаева Н., Палеева М., Гавдифаттова С. Пожилые население России: проблемы и перспективы. *Социальный бюллетень*. 2016;5:1–45. URL: <http://ac.gov.ru/files/publication/a/8485.pdf>.

References

1. Federal Service of State Statistics. URL: <https://www.gks.ru/folder/12781> (14.05.2019) (In Russ.).
2. Shabalin V.N. The organization of geriatric service in conditions of progressing demographic aging the population of the Russian Federation. *Uspehi Gerontologii*. 2009;22(1):185–196 (In Russ.).
3. United Nations (UN), World Population Ageing: 1950–2050. URL: www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050 (01.06.2019).

13. Максимова С.Г., Ноянзина О.Е., Максимова М.М., Щеглова Д.К. Социально-экономические факторы, определяющие качество жизни лиц пожилого и старческого возраста. *Вестник Алтайского государственного аграрного университета*. 2015;132(10): 156–161.
14. Киселева Л.С. Социальные детерминанты здоровья россиян. *Регионология*. 2016;94(1):133–142.
15. Паспорт национального проекта «Демография». Утвержден 24 декабря 2018 г. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_1317388/ (16.08.2019).
16. Паспорт федерального проекта «Старшее поколение». Утвержден 24 декабря 2018 г. URL: <https://rosmintrud.ru/ministry/programms/demography/3> (16.08.2019).
17. Доклад о результатах комплексного мониторинга социально-экономического положения пожилых людей за 2017 г. URL: <https://rosmintrud.ru/docs/1294> (24.07.2019).
18. Доклад о результатах комплексного мониторинга социально-экономического положения пожилых людей за 2018 г. URL: <https://rosmintrud.ru/docs/1340> (24.07.2019).
19. Ткачёва О.Н. Современная концепция развития гериатрической помощи в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2016;4:31–35.
20. Ткачёва О.Н., Остапенко В.С., Погосова Н.В. Аналитическая записка «Медицинские аспекты старения населения города Москвы». М.; 2015:44.
21. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 января 2016 № 38н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Гериатрия». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71251832/> (22.03.2019).
22. Современная концепция развития гериатрической помощи в Российской Федерации. URL: <http://rgnk.ru/konceptcia-geriatricheskoj-pomoshi> (22.03.2019).
23. Гнатюк О.П. Медицинская помощь лицам пожилого и старческого возраста. Проблемы и механизмы реализации стратегии на региональном уровне. *Вестник Росздравнадзора*. 2016;4:25–30.
24. Серпов В.Ю. Создание гериатрической службы в России: опыт Санкт-Петербурга. *Вестник Росздравнадзора*. 2016;4:36–42.
25. Федеральный закон от 28.12.2013 № 442-ФЗ. «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156558/ (22.03.2019).

4. Shcherbakova E.M. Older generations of the Russian population. *Demoskop Weekly*. 2019;797–798. URL: <http://demoscope.ru/weekly/2019/0797/barom01.php> (23.04.2019) (In Russ.).
5. The United Nations Principles on Older Persons. Resolution 46/91 of the General Assembly of on 16 December 1991. URL: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/oldprinc.shtml (06.02.2019) (In Russ.).
6. Report of the World Assembly on Ageing, Vienna, 26 July–6 August 1982. United Nations; Ch. 6, sect. A (In Russ.).
7. Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1090 of 28 August 1997. About the federal target program “Senior Generation” for

- 1997–1999. URL: <http://docs.cntd.ru/document/9048529> (15.08.2019) (In Russ.).
8. Government Decision No. 296 of 15 April 2014. Approval of the State programme of the Russian Federation "Social support for citizens." URL: <http://base.garant.ru/70644062/> (15.08.2019) (In Russ.).
 9. Denisov I.N., Kunitcyna N.M., Ilnickaja A.N., Fesenko V.V., Fesenko Je.V., Liutsko V.V. et al. Marketing in health care and problems of the organization of geriatric service. *Modern Problems of Science and Education*. 2012;5 (In Russ.).
 10. Order of the Government of the Russian Federation of April 07, 2009 № 1101-р. On approval of the Strategy of physical culture and sports development in the Russian Federation for the period till 2020. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/96059/> (15.08.2019) (In Russ.).
 11. Order of the Government of the Russian Federation of April 07, 2009 № 1101-р. On approval of the Strategy of physical culture and sports development in the Russian Federation for the period till 2020. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/96059/> (15.08.2019) (In Russ.).
 12. Trubin V., Nikolaeva N., Paleeva M., Gavdifattova S. Russia's elderly population: challenges and prospects. *Social'nyj B'ulleten'*. 2016;5:1–45. URL: <http://ac.gov.ru/files/publication/a/8485.pdf>. (In Russ.).
 13. Maksimova S.G., Nojanzina O.E., Maksimova M.M., Shheglova D.K. Social-economic and institutional factors determining the social polici regarding the people of elderly and senile persons. *Vestnik Altajskogo Gosudarstvennogo Agrarnogo Universiteta*. 2015;128(6):189–193 (In Russ.).
 14. Kiseleva L.S. Social determinants of Russian health. *Regionologija*. 2016;94(1):133–142 (In Russ.).
 15. Passport of the national project "Demography". Approved 24, 2018 № 16. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_317388/ (16.08.2109) (In Russ.).
 16. Passport of the federal project "Senior Generation". Approved 24, 2018 № 16. URL: <https://rosmintrud.ru/ministry/programms/demography/3> (16.08.2109) (In Russ.).
 17. Report on the results of the comprehensive monitoring of the socio-economic situation of older persons for 2017. URL: <https://rosmintrud.ru/docs/1294> (24.07.2019) (In Russ.).
 18. Report on the results of the comprehensive monitoring of the socio-economic situation of older persons for 2018. URL: <https://rosmintrud.ru/docs/1340> (24.07.2019) (In Russ.).
 19. Tkacheva O.N. The modern concept of geriatric care development in the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;4:31–35 (In Russ.).
 20. Tkacheva O.N., Ostapenko V.S., Pogosova N.V. Analytical note "Medical aspects of the aging population of the city of Moscow". Moscow; 2015:44 (In Russ.).
 21. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 38n of 29 January 2016. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71251832/> (22.03.2019) (In Russ.).
 22. Modern Concept of Geriatric Care Development in the Russian Federation URL: <http://rgnkc.ru/koncepcia-geriatricheskoy-pomoshi> (22.03.2019) (In Russ.).
 23. Gnatjuk O.P. Medical care for the elderly and senile people. Problems and mechanisms of the strategy implementation at the regional level. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;4:25–30 (In Russ.).
 24. Serpov V.J. Setting up geriatric care in Russia: the experience of St. Petersburg. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016; 4:36–42 (In Russ.).
 25. Federal Law No. 442-FZ of 28.12.2013 "On the basics of social services for citizens in the Russian Federation". URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156558/ (22.03.2019) (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Важаева С.С. – написание литературного обзора.
Шильникова Н.Ф. – предложение идеи и редактирование литературного обзора.

Information on author contributions

Vazhaeva S.S. – performed and wrote the literature review on the problem.
Shilnikova N.F. – proposed the concept and edited the literature review.

Сведения об авторах

Важаева Светлана Сергеевна, очный аспирант, кафедра общественного здоровья и здравоохранения и экономики здравоохранения, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7825-4786.
E-mail: sveta.vazhaeva@mail.ru.

Шильникова Наталья Федоровна, д-р мед. наук, профессор, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный специалист отдела сбора, обработки и анализа показателей финансового обеспечения здравоохранения, Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3768-8243.
E-mail: n_shilnikova@mail.ru.

 **Важаева Светлана Сергеевна**, e-mail: sveta.vazhaeva@mail.ru.

Information about the authors

Svetlana S. Vazhaeva, Postgraduate Student, Department of Public Health, Healthcare, and Health Economics, Chita State Medical Academy. ORCID 0000-0002-7825-4786.
E-mail: sveta.vazhaeva@mail.ru.

Natalia F. Shilnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chita State Medical Academy; Chief Specialist, Department for Collection, Processing and Analysis of Indicators of Financial Support for Healthcare, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-3768-8243.
E-mail: n_shilnikova@mail.ru.

 **Svetlana S. Vazhaeva**, e-mail: sveta.vazhaeva@mail.ru.

Received November 27, 2019

Поступила 27.11.2019

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-56-65>
УДК 616.127-005.8-06-056.257-02:616.124.2-008.64

Проявления парадокса ожирения у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от тяжести систолической дисфункции миокарда: миф или реальность?

Д.Ю. Седых, А.И. Герман, О.Н. Хрячкова, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Аннотация

Цель: выявить связь общего ожирения с прогнозом у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) в течение 3 лет наблюдения в зависимости от тяжести постинфарктной систолической дисфункции миокарда.

Материал и методы. Дизайн исследования основан на ретроспективном анализе данных трехлетнего наблюдения за пациентами из регистра острого коронарного синдрома города Кемерово в 2015 г. ($n = 1366$). В группах больных, перенесших ИМ с наличием и отсутствием общего ожирения (по индексу массы тела – ИМТ), в течение 3 лет наблюдения были оценены основные клинические исходы: смерть от всех причин, повторный инфаркт миокарда (ПИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализации по поводу нестабильной стенокардии (НС), декомпенсации сердечной недостаточности (СН) с учетом исходного значения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Результаты. Общее ожирение, выявленное у 282 (32,2%) пациентов на момент ИМ, в течение 3 лет не оказывает неблагоприятного влияния на его исходы в общей группе больных ИМ, но ассоциируется в качестве фактора протективной направленности в отношении числа госпитализаций по поводу НС исключительно при ИМТ ≥ 35 кг/м². Дополнительная стратификация больных по показателю ФВ ЛЖ демонстрирует наличие парадокса ожирения у группы пациентов с ИМ и наличием общего ожирения, оцененного по ИМТ, и снижение систолической функции миокарда от 41 до 49%. Это проявилось в значимом снижении показателя смертности от всех причин в течение 3 лет наблюдения при исходно тяжелой систолической дисфункции при наличии общего ожирения по сравнению с пациентами с систолической дисфункцией с исходным ИМТ менее 30 кг/м².

Заключение. Факт наличия общего ожирения не оказывает влияния на развитие неблагоприятного исхода в общей группе пациентов в течение 3 лет после ИМ, за исключением больных с тяжелой систолической дисфункцией, где максимальная частота общей смертности выявлена в группе без общего ожирения. Независимо от степени постинфарктной систолической дисфункции миокарда, ожирение может носить протективную направленность в отношении развития НС у пациентов с ИМТ, который превышает или равен 35 кг/м².

Ключевые слова:	инфаркт миокарда, прогноз, общее ожирение, индекс массы тела, фракция выброса левого желудочка, повторные сердечно-сосудистые события, смерть.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено в рамках фундаментальной темы Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири» и гранта РФФИ № 18-415-420004 «Молекулярно-генетические маркеры фиброза при постинфарктном ремоделировании миокарда».
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 19 от 26.10.2015 г.).
Для цитирования:	Седых Д.Ю., Герман А.И., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Проявления парадокса ожирения у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от тяжести систолической дисфункции миокарда: миф или реальность? <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):56–65. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-56-65 .

The manifestation of obesity paradox in patients with myocardial infarction and various systolic dysfunctions: Myth or reality?

Darya Yu. Sedykh, Albina I. German, Oksana N. Khryachkova,
Vasily V. Kashtalap, Olga L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

Objective. To identify the relationships between obesity and prognosis in patients after myocardial infarction within three years of observation, depending on the severity of post-infarction systolic myocardial dysfunction.

Material and Methods. The study design was based on a three-year follow-up retrospective analysis of patients from the register of acute coronary syndrome of Kemerovo city in 2015 ($n = 1366$). The main clinical outcomes, including death from all causes, recurrent myocardial infarction (RIM), cerebral stroke, hospitalization for unstable angina pectoris (UA), and decompensation of heart failure (HF), were assessed taking into account the initial values of the left ventricular (LV) ejection fraction (EF) in the groups of obese or non-obese patients who suffered from myocardial infarction. Obesity was defined based on body mass index (BMI).

Results. General obesity was detected in 282 patients (32.2%) at the time of myocardial infarction. Obesity did not adversely affect myocardial infarction outcomes in the general group of patients during the three-year follow up, but it was associated, as a protective factor, with the number of hospitalizations for UA only in patients with $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$. Additional stratification of patients by LV EF showed a paradox of obesity and a decrease in systolic myocardial function from 41 to 49% in the group of patients with myocardial infarction and BMI-estimated general obesity. There was a significant decrease in the all-cause mortality rate within three years of observation in the obese patients with initially severe systolic dysfunction compared with that in patients with systolic dysfunction and initial BMI of less than 30 kg/m^2 .

Conclusion. The presence of general obesity did not affect the development of an unfavorable outcome in the general group of patients within three years after myocardial infarction, with the exception of non-obese patients with severe systolic dysfunction who had the highest rate of total mortality. Regardless of the degree of post-infarction systolic myocardial dysfunction, obesity can be protective in regard to the development of UA in patients with a BMI greater than or equal to 35 kg/m^2 .

Keywords:	myocardial infarction, prognosis, obesity, body mass index, left ventricular ejection fraction, recurrent cardiovascular event, death.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was performed in a framework of the fundamental research project of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases "Multivessel coronary artery disease, polyvascular disease and comorbid conditions. The diagnosis and risk management in a large industrial region of Siberia" and was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant No. 18-415-420004) to the project titled "Molecular and genetic markers of fibrosis in post-infarction myocardial remodeling".
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease in Kemerovo (protocol No. 19 from 26.10.15).
For citation:	Sedykh D.Yu., German A.I., Khryachkova O.N., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. The manifestation of obesity paradox in patients with myocardial infarction and various systolic dysfunctions: Myth or reality? <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):56–65. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-56-65 .

Введение

Глобальная распространенность избыточной массы тела и ожирения, по данным Всемирной организации здравоохранения, продолжает увеличиваться: помимо ежегодного роста числа установленных диагнозов в отдельных развитых странах имеется тенденция к превышению числа лиц с ожирением над естественным приро-

стом населения [1, 2]. Затраты системы здравоохранения США на одного пациента, связанные с заболеваниями, триггером которых выступает ожирение, непрерывно увеличиваются, достигая порядка 1 200 000 долларов в год; при этом наибольшая доля приходится на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), эндокринную патологию и иные сопутствующие им осложнения [3].

Согласно метаанализу, оценившему прогноз пациентов с ожирением в США, Австралии и Западной Европе, было показано, что для таких больных характерен в целом более высокий уровень смертности, чем в популяции людей с нормальной массой тела [4]. Подобные утверждения неоднократно подвергались сомнениям в рамках крупных исследовательских проектов в силу методологической дифференциации в исходной оценке избыточного накопления жировой ткани, отсутствия деления ожирения по типу, а значит, и отсутствия учета степени неблагоприятного метаболического влияния подтипа ожирения на прогноз [5–7]. Концепция возможного существования протективного эффекта избытка массы тела на течение и исходы различных хронических заболеваний получила название «парадокса ожирения», а ее детальное изучение стало крайне важным вопросом современной медицины при разработке профилактических стратегий [8–12]. Изучение данного феномена с позиции влияния на прогноз представляется наиболее актуальным у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) при наличии/отсутствии постинфарктной систолической дисфункции.

В связи с этим целью настоящего исследования стало выявление связи общего ожирения с прогнозом у пациентов после перенесенного ИМ в течение 3 лет наблюдения в зависимости от тяжести постинфарктной систолической дисфункции миокарда.

Материал и методы

Исследование проведено согласно стандартам Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Дизайн основан на ретроспективном анализе наблюдательного регистра острого

коронарного синдрома с подъемом сегмента ST города Кемерово в 2015 г. общей численностью 1366 пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем ССЗ.

В качестве критериев включения в исследование послужили: подписанное информированное добровольное согласие пациента; возраст от 18 до 75 лет; госпитализация с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST. Не включались пациенты при низкой ожидаемой продолжительности жизни (до одного года) ввиду наличия тяжелой сопутствующей соматической патологии; пациенты в возрасте до 18 и старше 75 лет, а также лица, отказавшиеся подписать информированное добровольное согласие. Общая выборка составила 875 человек, из которых, согласно распределению по индексу массы тела (ИМТ), 282 (32,2%) человека представили группу больных с ожирением: I степени – 195 (22,3%); II степени – 67 (7,7%); III степени – 20 (2,3%) человек; группу без ожирения – 593 (67,8%) человека: 4 (0,5%) с дефицитом массы тела, 179 (20,5%) – с нормальной, 410 (46,9%) человек – с избыточной массой тела. Основные исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Первично в каждой из выделенных в зависимости от наличия или отсутствия ожирения по ИМТ групп выполнен анализ конечных точек в течение 3 лет после ИМ: смертей от всех причин, повторных ИМ (ПИМ), острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), нестабильных стенокардий (НС), декомпенсаций сердечной недостаточности (СН). Регистрация отдаленных исходов осуществлялась с использованием амбулаторной документации, выписных эпикризов, направлений на патологоанатомическое исследование, а также результатов телефонных контактов с пациентами и/или их родственниками.

Таблица 1. Клинико-anamnestические характеристики пациентов с инфарктом миокарда при поступлении в стационар в зависимости от наличия ожирения по индексу массы тела ($n = 875$)

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with myocardial infarction at admission to the hospital, depending on the presence of BMI-estimated obesity ($n = 875$)

Показатели Indicators	Пациенты с ожирением, $n = 282$ Obese patients		Пациенты без ожирения, $n = 593$ Non-obese patients		P
	n	%	n	%	
Средний возраст, лет Average age, years	65,1 ± 1,2		60,2 ± 2,0		0,035
Мужской пол Male gender	155	55,0	426	71,8	0,001
Гиперхолестеринемия Hypercholesterolemia	118	41,8	183	30,9	0,002
Артериальная гипертензия Essential hypertension	231	81,9	368	62,1	0,001
Сахарный диабет 2-го типа Type 2 diabetes mellitus	93	33,0	130	21,9	0,001
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	42	14,9	101	17,0	0,424
Курение Smoking	147	52,1	379	63,9	0,001
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям Family history of cardiovascular disease	96	34,0	225	37,9	0,264
Мультифокальный атеросклероз* Multifocal atherosclerosis*	14 (95)	5,0	120 (473)	20,2	0,026
Мозговой инсульт Cerebral stroke	26	9,2	95	16,0	0,007
Постинфарктный кардиосклероз Postinfarction cardiosclerosis	69	24,5	208	35,1	0,002
Стенокардия Angina pectoris	180	63,8	386	65,1	0,715

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Indicators	Пациенты с ожирением, <i>n</i> = 282 Obese patients		Пациенты без ожирения, <i>n</i> = 593 Non-obese patients		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	126	44,7	279	47,0	0,512
Инфаркт миокарда, осложненный по Killip 2–4 Myocardial infarction (Killip II–IV)	62	22,0	142	23,9	0,522
Коронарография при поступлении с инфарктом миокарда Coronary angiography at admission with myocardial infarction	258	91,5	445	75,0	0,001
Многососудистое поражение при инфаркте миокарда Multivascular disease in myocardial infarction	177	62,8	326	55,0	0,030
Стентирование при инфаркте миокарда Myocardial infarction-related stenting	210	74,5	386	65,1	0,006
Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда Thrombolytic therapy for myocardial infarction	51	18,1	95	16,0	0,444
Терапия после инфаркта миокарда: Therapy after myocardial infarction:					
– Двойная антитромбоцитарная терапия (1 год) Double antiplatelet therapy (1 year)	274	97,2	579	97,6	0,675
– Бета-блокаторы Beta blockers	255	90,4	528	89,0	0,532
– Ингибиторы АПФ ACE inhibitors	240	85,1	497	83,8	0,624
– Статины Statins	188	66,6	371	62,6	0,238

Примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, * – в скобках общее число ультразвуковых исследований, проведенных для выявления признаков периферического атеросклероза.

Note: ACE – angiotensin converting enzyme, * in parentheses – the total number of ultrasound studies performed to detect signs of peripheral atherosclerosis.

Далее по ультразвуковому показателю фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при поступлении в стационар выполнена интерпретация различий конечных точек в группах в зависимости от степени тяжести постинфарктной систолической дисфункции миокарда. Для этого больные были подразделены на пациентов с сохранной ФВ ЛЖ (50% и более), промежуточной ФВ ЛЖ (41–49%), сниженной ФВ ЛЖ (40% и менее). Дополнительно внутри группы больных с общим ожирением оценена связь трехлетних исходов со степенью систолической дисфункции при различной выраженности ожирения согласно ИМТ. Заключительным этапом работы стало выполнение многофакторного анализа для оценки основных предикторов смертности пациентов в течение 3 лет после ИМ.

Все данные, представленные в настоящем исследовании, исходно занесены в сводные электронные таблицы программы Microsoft Excel 7.0, а их статистическая обработка выполнена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 компании StatSoft Inc. USA. Количественные показатели представлены в виде средних значений (*N*) с указанием стандартного отклонения (δ), качественные – в абсолютных числах (*n*) и процентах (%). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Различия количественных показателей групп оценивались по критерию Манна – Уитни. При оценке качественных различий строились таблицы сопряженности с последующим применением критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считалось значение $p \leq 0,05$. Предикторы отдаленных исходов определены с помощью метода бинарной логистической регрессии.

Результаты

Через 3 года после индексного ИМ у каждого пациента была проведена оценка исходов заболевания с опреде-

лением развития конечных точек. В процессе исследования контакт был утерян с 77 больными из группы без ожирения и с 69 пациентами – при его наличии. Таким образом, конечная выборка пациентов, участвующих в оценке отдаленных исходов ИМ, в группе с наличием ожирения составила 213 человек, при отсутствии такового – 516 больных.

Согласно полученным данным, в течение 3 лет после ИМ вне зависимости от наличия или отсутствия у пациентов общего ожирения развилось сопоставимое число ПИМ и смерти от всех причин. При этом у больных без ожирения чаще в 1,4 раза регистрировались повторные госпитализации по поводу НС, в 2 раза – декомпенсации СН, в 3,7 раза – ОНМК (табл. 2).

Таблица 2. Трехлетние исходы у пациентов с инфарктом миокарда (*n* = 729)

Table 2. Three-year outcomes in patients with myocardial infarction (*n* = 729)

События Events	Пациенты с общим ожирением, <i>n</i> = 213 Obese patients		Пациенты без общего ожирения, <i>n</i> = 516 Non-obese patients		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
ПИМ RMI	26	12,2	71	13,7	0,575
НС UA	53	24,8	173	33,5	0,022
СН HF	13	6,1	63	12,2	0,015
ОНМК Stroke	5	2,3	44	8,5	0,003
Смерть Death	68	31,9	202	39,1	0,067

Разделение пациентов в зависимости от тяжести постинфарктной систолической дисфункции миокарда

продемонстрировало, что в течение 3 лет наблюдения больные с ожирением в трех группах в зависимости от исходной ФВ ЛЖ были сопоставимы по частоте ПИМ, ОНМК, эпизодов декомпенсации СН (табл. 3).

Было выявлено развитие большого числа повторных госпитализаций по поводу НС у пациентов с исходной сохранной ФВ ЛЖ в отличие от пациентов с другими значениями ФВ ЛЖ. Определена высокая частота смертности от всех причин у пациентов с ожирением и ФВ ЛЖ менее 40%. У больных с ИМТ менее 30 кг/м² вне зависимости от уровня постинфарктной систолической дисфункции миокарда выявлено равное число мозговых инсультов и эпизодов НС, а также более высокая частота ПИМ, декомпенсации СН и общей смертности при снижении ФВ менее 40%. Таким образом, более высокая частота общей смертности в течение 3 лет после ИМ регистрировалась у пациентов с исходным снижением ФВ ЛЖ менее 40% как при наличии общего ожирения, так и без него.

Таблица 3. Частота неблагоприятных исходов в течение 3 лет после инфаркта миокарда в зависимости от исходной систолической функции миокарда и наличия общего ожирения ($n = 729$)

Table 3. The frequency of adverse outcomes within three years after myocardial infarction, depending on the initial systolic myocardial function and the presence of general obesity ($n = 729$)

События Events	Пациенты с общим ожирением, $n = 213$ Obese patients						p
	ФВ ЛЖ, % EF LV, %						
	≥ 50		41–49		≤ 40		
	$n = 70$	$n = 83$	$n = 60$	$n = 70$	$n = 83$	$n = 60$	
	n	%	N	%	n	%	
ПИМ RMI	11	15,7	7	8,4	8	13,3	0,373
НС UA	28	40	14	16,9	11	18,3	0,002
СН HF	3	4,3	6	7,2	4	6,7	0,734
ОНМК Stroke	4	5,7	0	0	1	1,7	0,062
Смерть Death	27	38,6	13	15,7	28	46,7	0,001
События Events	Пациенты без общего ожирения, $n = 516$ Non-obese patients						p
	ФВ ЛЖ, % EF LV, %						
	≥ 50		41–49		≤ 40		
	$n = 214$	$n = 176$	$n = 126$	$n = 214$	$n = 176$	$n = 126$	
	n	%	N	%	n	%	
ПИМ RMI	25	11,7	20	11,4	26	20,6	0,036
НС UA	79	36,9	56	31,8	38	30,2	0,373
СН HF	23	10,7	20	11,4	28	22,2	0,007
ОНМК Stroke	17	7,9	18	10,2	9	7,1	0,591
Смерть Death	75	35	47	26,7	80	63,5	0,001

Однако при другом разделении и сопоставлении пациентов с зависимости от тяжести систолической дисфункции и наличия общего ожирения было выявлено, что у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ меньшая частота общей смертности и декомпенсации СН в течение 3 лет после ИМ отмечается в группе больных с наличием общего ожирения (табл. 4).

Таблица 4. Исходы инфаркта миокарда в зависимости от наличия у пациентов ожирения по индексу массы тела при различной систолической функции миокарда ($n = 729$)

Table 4. Myocardial infarction outcomes depending on the presence of BMI-estimated obesity in patients with various systolic myocardial function ($n = 729$)

События Events	Пациенты с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, $n = 284$ Patients with EF LV $\geq 50\%$		p
	ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²		
	≥ 30 ($n = 70$)	< 30 ($n = 214$)	
	n (%)	n (%)	
ПИМ RMI	11 (15,7)	25 (11,7)	0,379
НС UA	28 (40)	79 (36,9)	0,644
СН HF	3 (4,3)	23 (10,7)	0,104
ОНМК Stroke	4 (5,7)	17 (7,9)	0,537
Смерть Death	27 (38,6)	75 (35)	0,594
События Events	Пациенты с ФВ ЛЖ 41–49%, $n = 259$ Patients with EF LV 41–49%		p
	ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²		
	≥ 30 ($n = 83$)	< 30 ($n = 176$)	
	n (%)	n (%)	
ПИМ RMI	7 (8,4)	20 (11,4)	0,472
НС UA	14 (16,9)	56 (31,8)	0,012
СН HF	6 (7,2)	20 (11,4)	0,302
ОНМК Stroke	0 (0)	18 (10,2)	0,003
Смерть Death	13 (15,7)	47 (26,7)	0,050
События Events	Пациенты с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, $n = 186$ Patients with EF LV $\leq 40\%$		p
	ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²		
	≥ 30 ($n = 60$)	< 30 ($n = 126$)	
	n (%)	n (%)	
ПИМ RMI	8 (13,3)	26 (20,6)	0,229
События Events	Пациенты с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, $n = 186$ Patients with EF LV $\leq 40\%$		p
	ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²		
	≥ 30 ($n = 60$)	< 30 ($n = 126$)	
	n (%)	n (%)	
НС UA	11 (18,3)	38 (30,2)	0,087
СН HF	4 (6,7)	28 (22,2)	0,009
ОНМК Stroke	1 (1,7)	9 (7,1)	0,122
Смерть Death	28 (46,7)	80 (63,5)	0,030

Дополнительно выполненное подразделение пациентов с ожирением различных степеней по уровню систолической дисфункции миокарда показало, что пациенты с ожирением II и III степени не отличались по частоте неблагоприятных трехлетних исходов, тогда как среди больных с ожирением I степени при ФВ ЛЖ выше или равной 50% выявлена большая частота случаев НС (табл. 5).

Таблица 5. Связь степени ожирения с исходами инфаркта миокарда при различной систолической функции миокарда ($n = 213$)

Table 5. Relationships between the degree of obesity and myocardial infarction outcomes depending on various systolic myocardial function ($n = 213$)

События Events	Пациенты с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, $n = 70$ Patients with EF LV $\geq 50\%$, $n = 70$						p
	ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²						
	30–34,9		35–39,9		≥ 40		
	n	%	N	%	n	%	
ПИМ RMI	7	21,9	4	14,8	0	0	0,225
НС UA	18	56,3	8	29,6	2	18,2	0,032
СН HF	2	6,3	1	3,7	0	0	0,666
ОНМК Stroke	2	6,3	2	7,4	0	0	0,662
Смерть Death	15	46,9	10	37	2	18,2	0,236
События Events	Пациенты с ФВ ЛЖ 41–49%, $n = 83$ Patients with EF LV 41–49%, $n = 83$						p
	ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²						
	30–34,9		35–39,9		≥ 40		
	n	%	N	%	n	%	
ПИМ RMI	5	8,1	1	5,9	1	25	0,884
НС UA	10	16,1	3	17,7	1	25	0,896
СН HF	3	4,8	2	11,8	1	25	0,231
ОНМК Stroke	0	0	0	0	0	0	1
Смерть Death	11	17,7	1	5,8	1	25	0,428
События Events	Пациенты с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, $n = 60$ Patients with EF LV $\leq 40\%$, $n = 60$						p
	ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²						
	30–34,9		35–39,9		40		
	n	%	N	%	n	%	
ПИМ RMI	7	17,1	0	0	1	20	0,242
НС UA	8	19,5	2	14,3	1	20	0,905
СН HF	4	9,8	0	0	0	0	0,371
ОНМК Stroke	1	2,4	0	0	0	0	0,791
Смерть Death	19	46,3	5	35,7	4	80	0,234

Далее для выявления предикторов развития конечных точек построена модель бинарной логистической регрессии для каждого из исходов в отдельности (табл. 6). Было показано, что высокая вероятность развития смерти от всех причин в течение 3 лет после ИМ связана, помимо традиционных прогностических факторов, как с исходным снижением ФВ ЛЖ менее 40%, так и с ее значениями $\geq 50\%$ и не зависела от наличия общего ожирения.

Таблица 6. Предикторы развития конечных точек после инфаркта миокарда

Table 6. Myocardial infarction outcome predictors

Предикторы смертности от всех причин Predictors of all-cause mortality			
Факторы Factor	Beta	Std. Err of Beta	p -level
Мультифокальный атеросклероз Multifocal atherosclerosis	0,552	0,026	0,000
Инфаркт миокарда с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ Myocardial infarction with EF LV $\leq 40\%$	0,251	0,028	0,000
Множественное поражение коронарных артерий при инфаркте миокарда Multiple coronary artery disease in myocardial infarction	0,181	0,025	0,000
Прием бета-блокаторов Beta blockers	-0,143	0,025	0,000
Перенесенный инфаркт миокарда Postinfarction cardiosclerosis	-0,143	0,025	0,000
Стентирование при инфаркте миокарда Myocardial infarction stenting	-0,121	0,024	0,000
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	0,082	0,024	0,000
Мужской пол Male gender	0,060	0,025	0,016
Инфаркт миокарда с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ Myocardial infarction with EF LV $\geq 50\%$	0,065	0,027	0,018
Предикторы развития повторного инфаркта миокарда Predictors of recurrent myocardial infarction			
Проведение коронарографии при инфаркте миокарда Coronary angiography for myocardial infarction	-0,206	0,032	0,000
Прием бета-блокаторов Beta blockers	-0,214	0,034	0,000
Перенесенный инфаркт миокарда Postinfarction cardiosclerosis	-0,136	0,034	0,000
Инфаркт миокарда с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ Myocardial infarction with EF LV $\leq 40\%$	0,101	0,033	0,000
Мультифокальный атеросклероз Multifocal atherosclerosis	0,094	0,033	0,005
Множественное поражение коронарных артерий при инфаркте миокарда Multiple coronary artery disease in myocardial infarction	0,086	0,033	0,008
Предикторы развития декомпенсации сердечной недостаточности Predictors of heart failure decompensation			
Мультифокальный атеросклероз Multifocal atherosclerosis	0,277	0,033	0,000
Перенесенный инфаркт миокарда Postinfarction cardiosclerosis	0,113	0,033	0,000
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	0,119	0,032	0,000
Проведение коронарографии при инфаркте миокарда Coronary angiography for myocardial infarction	-0,098	0,032	0,002
Множественное поражение коронарных артерий при инфаркте миокарда Multiple coronary artery disease in myocardial infarction	0,085	0,032	0,009
Инфаркт миокарда с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ Myocardial infarction with EF LV $\geq 50\%$	-0,073	0,032	0,023
Предикторы развития острого нарушения мозгового кровообращения Stroke predictors			
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	0,250	0,037	0,000
Мультифокальный атеросклероз Multifocal atherosclerosis	0,204	0,030	0,000
Прием статинов Statin intake	-0,202	0,037	0,000

Окончание табл. 6
End of table 6

Факторы Factor	Beta	Std. Err of Beta	p-level
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе History of stroke	0,104	0,034	0,002
Хроническая сердечная недостаточность Chronic HF	0,119	0,040	0,003
Предикторы развития нестабильной стенокардии Unstable angina predictors			
Ишемическая болезнь сердца Ischemic heart disease	0,335	0,041	0,000
Ожирение с ИМТ ≥ 35 кг/м ² Obesity with BMI ≥ 35 kg/m ²	-0,149	0,029	0,000
Перенесенный инфаркт миокарда Postinfarction cardiosclerosis	-0,160	0,040	0,000
Множественное поражение коронарных артерий при инфаркте миокарда Multiple coronary artery disease in MI	0,066	0,029	0,022

При этом выраженная постинфарктная систолическая функция также вносит вклад в развитие ПИМ, а сохранная ФВ ЛЖ отрицательно ассоциирована с эпизодами декомпенсаций СН. Единственная выявленная корреляция общего ожирения проявилась в качестве протективного фактора в отношении развития эпизодов НС у больных с ИМТ более или равным 35 кг/м².

Обсуждение

Интерес к выживаемости пациентов с наличием/отсутствием общего ожирения на фоне различных ССЗ появился у исследователей с конца XX века [13]. С начала 2000-х годов по меньшей мере девять крупных международных исследований влияния ожирения на прогноз основного заболевания подтвердили гипотезу о том, что пациенты с наличием ожирения имеют меньший риск развития смерти от всех причин [14]. Наше исследование также продемонстрировало, что пациенты с ИМ, имеющие ожирение, в течение 3 последующих лет являются более «защищенной» группой в отношении развития неблагоприятного исхода заболевания (СН, смерти от всех причин), но только при наличии выраженной исходной систолической дисфункции миокарда.

В исследовании А. Mosterd и соавт., включавшем 5000 человек, было показано, что госпитальный прогноз у пациентов с ИМ и ожирением более благоприятный, чем у больных без ожирения, в том числе и среди пациентов, имеющих острую СН [15]. Выявленный в нашем исследовании протективный эффект общего ожирения уже подтверждался ранее: согласно метаанализу 36 исследований, выполненному А. Sharma, у пациентов с реваскуляризацией по поводу хронической ишемической болезни сердца (ИБС) смертность при умеренном и легком ожирении была на 22 и 27% ниже, чем у больных с нормальной массой тела. Протективный эффект избыточной массы тела при этом объяснялся авторами в основном тем, что больные с ожирением чаще исходно на амбулаторном этапе получали терапию медикаментами, улучшающими прогноз (например, бета-блокаторы и статины), а сами патофизиологические процессы морбидности при ожирении имели несколько иные адаптогенные метаболические основы, изучение которых активно продолжается и в настоящее время [16].

Что касается пациентов с выраженной систолической дисфункцией миокарда, то это особая группа больных,

где показатели смертности выше, чем у пациентов без снижения ФВ ЛЖ. Протективный эффект ожирения у таких больных потенциально может проявляться наиболее ярко. Ранее в The Acute Decompensated Heart Failure National Registry у 108 927 пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН, в том числе и ишемической этиологии, было определено, что выживаемость больных улучшалась при увеличении значений ИМТ последовательно и линейно. При поправке протективного влияния ожирения на выживаемость больных с СН на пол, уровень артериального давления, частоту сердечных сокращений, уровень креатинина, синдром ночного апноэ сна снижение смертности при наличии ожирения достигло 10% с увеличением ИМТ на каждые 5 кг/м² (95% доверительный интервал – ДИ 0,88–0,93; $p < 0,0001$). Японские исследователи получали аналогичный результат у 808 пациентов, где ИМТ ниже 30 кг/м² явился независимым предиктором трехлетней смертности (относительный риск – ОР = 0,615; 95% ДИ 0,391–0,966) [17].

В 2012 г. были завершены и опубликованы результаты исследования MAGGIC [18], детализировавшие степень связи ожирения с уровнем систолической функции миокарда. На выборке 23 967 больных в среднем в возрасте 66,8 лет (32% – женщины) с различными проявлениями СН авторы определили наличие парадокса ожирения в зависимости от тяжести систолической дисфункции миокарда. Был сделан вывод о том, что у всех пациентов с СН присутствовал протективный эффект ожирения вне зависимости от показателя ФВ ЛЖ. Авторы объясняли это благоприятным эффектом жировых депо в отношении развития катаболической «сердечной» кахексии, ассоциированной с общей смертностью, а также ослаблением гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и вегетативного отдела симпатической нервной системы у тучных больных.

С другой стороны, в исследовании С. J. Lavie и соавт. у 47 866 человек с ИБС и сохранной ФВ ЛЖ отмечено, что высокий ИМТ, наряду с повышенным индексом жировых отложений, не влияет на частоту фатальных исходов [19]. Наше исследование также показало отсутствие влияния общего ожирения на общую смертность в течение 3 лет в общей группе больных ИМ, а также сопоставимую частоту конечных точек (ПИМ, ОНМК, декомпенсация СН) у пациентов с ожирением вне зависимости от величины ФВ ЛЖ, однако выявило также более высокую частоту развития НС при наличии сохранной ФВ ЛЖ и более высокие показатели общей смертности при выраженном снижении ФВ ЛЖ. Тем не менее, в группе пациентов с ожирением и выраженной систолической дисфункцией миокарда частота общей смертности была значимо ниже, чем у пациентов без ожирения с тяжелой систолической дисфункцией. То есть, на наш взгляд, можно обсуждать наличие протективного эффекта ожирения у пациентов в течение 3 лет после ИМ лишь с исходным наличием тяжелой систолической дисфункции миокарда.

Следует также иметь в виду данные, полученные в исследовании Obesity Research and Clinical Practice [20–22], где снижение веса немедикаментозными методами, лекарственной терапией или бариатрической хирургией у пациентов с ожирением и наличием ранее диагностированных ССЗ не повлияло на отдаленные исходы.

В связи с этим при выявлении у пациентов с ИМ ожирения, особенно при наличии выраженной систолической

дисфункции миокарда, можно обсуждать меньшую агрессивность в коррекции избыточного веса, чем у пациентов из общей популяции, а также необходимость реклассификации подходов к вторичной профилактике среди таких больных с позиции максимальной персонализации на основе результатов крупных наблюдательных исследований. Также требуется обсуждение необходимости проведения многоцентровых рандомизированных исследований у пациентов с ИМ для выявления прогностических эффектов различных по агрессивности воздействий на ожирение в позднем постинфарктном периоде лечения. Это подчеркивается большинством авторов одноцентровых клинических и регистровых исследований феномена общего ожирения [23–26]. В качестве ограничения настоящего и ранее проведенных исследований следует отме-

тить отсутствие оценки влияния на ИМТ выраженности отечного синдрома и динамической оценки его разрешения на фоне терапии.

Заключение

Общее ожирение не оказывает влияния на развитие неблагоприятного исхода в общей группе пациентов в течение 3 лет после ИМ, за исключением больных с тяжелой систолической дисфункцией, где максимальная частота общей смертности выявлена в группе без общего ожирения. Независимо от степени постинфарктной систолической дисфункции миокарда, ожирение может носить протективную направленность в отношении развития ИС у пациентов с ИМТ, который превышает или равен 35 кг/м².

Литература

1. World Health Organization – WHO (2017). Obesity and overweight. Controlling the global obesity epidemic. URL: <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en> (access date: 23.12.2019).
2. Fursov R., Ospanov O., Fursov A. Prevalence of obesity in Kazakhstan. *AMJ*. 2017;10(11):916–920. DOI: 10.21767/AMJ.2017.3169.
3. NIDDK/NIH (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases). URL: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/weight-management/adult-overweight-obesity> (access date: 22.12.2019).
4. Kitahara C.M., Flint A.J., de Gonzalez A.B., Bernstein L., Brotzman M., MacInnis R.J. et al. Association between class III obesity (BMI of 40–59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001673. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001673.
5. Reeves G.K., Pirie K., Beral V., Green J., Spencer E., Bull D. et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007;335:1134. DOI: 10.1136/bmj.39367.495995.AE.
6. Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J., Colditz G.A., Hunter D.J., Hankinson S.E. et al. Body weight and mortality among women. *N. Engl. J. Med.* 1995;333(11):677–685. DOI: 10.1056/NEJM199509143331101.
7. McNamee D. Extreme obesity linked to substantially higher death rates. *Medical News Today*. URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/279337.php> (access date: 30.12.2019).
8. Fitzgerald K., Even A. Few extra pounds can be dangerous to your heart. *Medical News Today*. URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/262542.php?sr> (access date: 27.12.2019).
9. Lee S.H., Tak Y.J., Yi Y.H., Lee S.Y., Cho Y.H., Lee J.G. et al. Correlations between obesity indices and cardiometabolic risk factors in obese subgroups in women with severe obesity: A multicenter, cross-sectional study. *Obesity Research and Clinical Practice (ORCP)*. 2017;11(2):167–176. DOI: 10.1016/j.orcp.2016.03.014.
10. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:1625–1638. DOI: 10.1056/NEJMoa021423.
11. Song M., Hu F.B., Wu K., Must A., Chan A.T., Willett W.C. et al. Trajectory of body shape in early and middle life and all cause and cause specific mortality: results from two prospective US cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i2195. DOI: 10.1136/bmj.i2195.
12. Wise J. Waist measurement, not BMI, is stronger predictor of death risk, study finds. *BMJ*. 2017;357:j2033. DOI: 10.1136/bmj.j2033.
13. Padwal R.S., Pajewski N.M., Allison D.B., Sharma A.M. Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. *CMAJ*. 2011;183(14):E1059–1066. DOI: 10.1503/cmaj.110387.
14. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Хроническая сердечная недостаточность и «парадокс ожирения». *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(6):398–404. DOI: 10.18087/rhfj.2016.6.2263.
15. Mosterd A. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur. Heart J*. 2001;22(15):1318–1327. DOI: 10.1053/ehj.2000.2533.
16. Sharma A., Vallakati A., Einstein A.J., Lavie C.J., Arbab-Zadeh A., Lopez-Jimenez F. et al. Relationship of Body Mass Index with Total Mortality, Cardiovascular Mortality, and Myocardial Infarction after Coronary Revascularization: Evidence from a Meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2014;89(8):1080–1100. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.04.020.
17. Fonarow G.C., Srikanthan P., Costanzo M.R., Cintron G.B., Lopatin M. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am. Heart J*. 2007;153(1):74–81. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.09.007.
18. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur. Heart J*. 2012;33:1750–1757.
19. Lavie C.J., de Schutter A., Patel D., Artham S.M., Milani R.V. et al. Body composition and coronary heart disease mortality – an obesity or a lean paradox? *Mayo Clin. Proc.* 2011;86(9):857–864. DOI: 10.4065/mcp.2011.0092.
20. Padwal R., McAlister F.A., McMurray J.J., Cowie M.R., Rich M., Pocock S. et al. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2014;38(8):1110–1114. DOI: 10.1038/ijo.2013.203.
21. Barth S., Zacher M., Reinecke H., Hautmann M.B., Kerber S., Gietzen F. et al. Decreasing incidence of coronary heart disease in extreme obesity (BMI ≥ 40) – a single centre experience. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2017;11(4):435–444. DOI: 10.1016/j.orcp.2016.08.007.
22. Kalantar-Zadeh K., Rhee C.M., Alpers A.N. To legitimize the contentious obesity paradox. *Mayo Clin. Proc.* 2014;89(8):1033–1035. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.06.015.
23. Stokes A., Ni Y., Preston S.H. Prevalence and trends in lifetime obesity in the U.S., 1988–2014. *Am. J. Prev. Med.* 2017;53(5):567–575. DOI: 10.1016/j.amepre.2017.06.008.
24. Авдеева К.С., Петелина Т.И., Гапон Л.И., Мусихина Н.А., Зуева Е.В. Особенности артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе: роль маркеров воспалительной реакции, лептина и женских половых гормонов в патогенезе ригидности сосудистой стенки. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(3):103–113. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-103-113.
25. Герман А.И., Федорова Н.В., Печерина Т.Б., Чернобай А.Г., Груздева О.В., Каретникова В.Н. и др. Влияние ожирения на клиническое течение инфаркта миокарда. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;1(II):70–75.
26. Отт А.В., Чумакова Г.А. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):21–28. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28.

References

1. World Health Organization – WHO (2017) Obesity and overweight. Controlling the global obesity epidemic. URL: <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en> (access date: 23.12.2019).
2. Fursov R., Ospanov O., Fursov A. Prevalence of obesity in Kazakhstan. *AMJ*. 2017;10(11):916–920. DOI: 10.21767/AMJ.2017.3169.
3. NIDDK/NIH (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases). URL: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/weight-management/adult-overweight-obesity> (access date: 22.12.2019).
4. Kitahara C.M., Flint A.J., de Gonzalez A.B., Bernstein L., Brotzman M., MacInnis R.J. et al. Association between class III obesity (BMI of 40–59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001673. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001673.
5. Reeves G.K., Pirie K., Beral V., Green J., Spencer E., Bull D. et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007;335:1134. DOI: 10.1136/bmj.39367.495995.AE.
6. Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J., Colditz G.A., Hunter D.J., Hankinson S.E. et al. Body weight and mortality among women. *N. Engl. J. Med*. 1995;333(11):677–685. DOI: 10.1056/NEJM199509143331101.
7. McNamee D. Extreme obesity linked to substantially higher death rates. *Medical News Today*. URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/279337.php> (access date: 30.12.2019).
8. Fitzgerald K., Even A. Few extra pounds can be dangerous to your heart. *Medical News Today*. URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/262542.php?sr> (access date: 27.12.2019).
9. Lee S.H., Tak Y.J., Yi Y.H., Lee S.Y., Cho Y.H., Lee J.G. et al. Correlations between obesity indices and cardiometabolic risk factors in obese subgroups in women with severe obesity: A multicenter, cross-sectional study. *Obesity Research and Clinical Practice (ORCP)*. 2017;11(2):167–176. DOI: 10.1016/j.orcp.2016.03.014.
10. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med*. 2003;348:1625–1638. DOI: 10.1056/NEJMoa021423.
11. Song M., Hu F.B., Wu K., Must A., Chan A.T., Willett W.C. et al. Trajectory of body shape in early and middle life and all cause and cause specific mortality: results from two prospective US cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i2195. DOI: 10.1136/bmj.i2195.
12. Wise J. Waist measurement, not BMI, is stronger predictor of death risk, study finds. *BMJ*. 2017;357:j2033. DOI: 10.1136/bmj.j2033.
13. Padwal R.S., Pajewski N.M., Allison D.B., Sharma A.M. Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. *CMAJ*. 2011;183(14):E1059–1066. DOI: 10.1503/cmaj.110387.
14. Drapkina O.M., Shepel R.N. Chronic heart failure and the “obesity paradox”. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(6):398–404 (In Russ.). DOI: 10.18087/rhfj.2016.6.2263.
15. Mosterd A. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur. Heart J*. 2001;22(15):1318–1327. DOI: 10.1053/euhj.2000.2533.
16. Sharma A., Vallakati A., Einstein A.J., Lavie C.J., Arbab-Zadeh A., Lopez-Jimenez F. et al. Relationship of Body Mass Index with Total Mortality, Cardiovascular Mortality, and Myocardial Infarction after Coronary Revascularization: Evidence from a Meta-analysis. *Mayo Clin. Proc*. 2014;89(8):1080–1100. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.04.020.
17. Fonarow G.C., Srikantian P., Costanzo M.R., Cintron G.B., Lopatin M. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am. Heart J*. 2007;153(1):74–81. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.09.007.
18. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur. Heart J*. 2012;33:1750–1757.
19. Lavie C.J., de Schutter A., Patel D., Artham S.M., Milani R.V. et al. Body composition and coronary heart disease mortality – an obesity or a lean paradox? *Mayo Clin. Proc*. 2011;86(9):857–864. DOI: 10.4066/mcp.2011.0092.
20. Padwal R., McAlister F.A., McMurray J.J., Cowie M.R., Rich M., Pocock S. et al. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2014;38(8):1110–1114. DOI: 10.1038/ijo.2013.203.
21. Barth S., Zacher M., Reinecke H., Hautmann M.B., Kerber S., Gietzen F. et al. Decreasing incidence of coronary heart disease in extreme obesity (BMI≥40) – a single centre experience. *Obes. Res. Clin. Pract*. 2017;11(4):435–444. DOI: 10.1016/j.orcp.2016.08.007.
22. Kalantar-Zadeh K., Rhee C.M., Alpers A.N. To legitimize the contentious obesity paradox. *Mayo Clin. Proc*. 2014;89(8):1033–1035. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.06.015.
23. Stokes A., Ni Y., Preston S.H. Prevalence and trends in lifetime obesity in the U.S., 1988–2014. *Am. J. Prev. Med*. 2017;53(5):567–575. DOI: 10.1016/j.amepre.2017.06.008.
24. Avdeeva K.S., Petelina T.I., Gapon L.I., Musikhina N.A., Zueva E.V. Features of arterial hypertension in postmenopausal women with abdominal obesity: The role of inflammatory response markers, leptin, and female sex hormones in the pathogenesis of vascular wall stiffness. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(3):103–113 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-103-113.
25. German A.I., Fedorova N.V., Pecherina T.B., Chernobai A.G., Gruzdeva O.V., Karetnikova V.N. et al. Obesity impact on the clinical course of myocardial infarction. *RMJ. Medical Review*. 2019;1(II):70–75 (In Russ.).
26. Ott A.V., Chumakova G.A. Epicardial obesity as one of the basic criteria for metabolically unhealthy obesity phenotype and the predictor of subclinical atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):21–28 (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28.

Информация о вкладе авторов

Седых Д.Ю. – отдаленное наблюдение за пациентами регистра, статистическая обработка результатов исследования, написание статьи.

Герман А.И. – отбор пациентов регистра, написание статьи.

Хрячкова О.Н. – статистическая обработка результатов исследования, написание статьи.

Кашталап В.В. – разработка дизайна исследования, стилистическая правка статьи.

Барбараш О.Л. – утверждение дизайна исследования, согласование финальной версии статьи.

Сведения об авторах

Седых Дарья Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория патофизиологии мультифокального атеросклероза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-7058-2008.

E-mail: md-sedih@mail.ru.

Герман Альбина Ильгизьяровна, аспирант, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-6276-1698.

E-mail: albinka.ascorbinca@mail.ru.

Information on author contributions

Sedykh D.Yu. – follow up for patients from the register, statistical analysis of results, and writing the article.

German A.I. – selection of register patients and writing the article.

Khryachkova O.N. – statistical analysis of the results and writing the article.

Kashtalap V.V. – development of research design and stylistic revision of the article.

Barbarash O.L. – approval of the research design and final version of the article.

Information about the authors

Darya Yu. Sedykh, Cand. Sci. (Med.), Research Associate, Laboratory of Pathophysiology of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-7058-2008.

E-mail: md-sedih@mail.ru.

Albina I. German, Postgraduate Student, Cardiologist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-6276-1698.

E-mail: albinka.ascorbinca@mail.ru.

Хрячкова Оксана Николаевна, младший научный сотрудник, лаборатория фундаментальных аспектов атеросклероза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-6620-5960.

E-mail: oksana_hryachkova@mail.ru.

Кашталап Василий Васильевич, д-р мед. наук, доцент, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-3729-616X.

E-mail: v_kash@mail.ru.

Барбараш Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-4642-3610.

E-mail: olb61@mail.ru.

 **Седых Дарья Юрьевна**, e-mail: md-sedih@mail.ru.

Oksana N. Khryachkova, Junior Research Scientist, Laboratory of Fundamental Aspects of Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-6620-5960.

E-mail: oksana_hryachkova@mail.ru

Vasily V. Kashtalap, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pathophysiology of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-3729-616X.

E-mail: v_kash@mail.ru

Olga L. Barbarash, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-4642-3610.

E-mail: olb61@mail.ru.

 **Darya Yu. Sedykh**, e-mail: md-sedih@mail.ru.

Поступила 22.01.2020

Received January 22, 2020

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-66-74>
УДК 616.12-008.46:577.112

Роль провоспалительных цитокинов в развитии антрациклин-индуцированной сердечной недостаточности

А.Т. Тепляков¹, С.Н. Шилов², А.А. Попова², Е.Н. Березикова², Е.В. Гракова¹,
М.Н. Неупокоева², К.В. Копьева¹, Е.Т. Ратушняк³, Е.И. Степачев²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный пр., 52

³ Государственный Новосибирский областной врачебно-физкультурный диспансер, 630091, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Гоголя, 3а

Аннотация

Цель: изучить патогенетическую и прогностическую роль цитокинов (фактора некроза опухоли- α – ФНО- α и интерлейкина-1 β – ИЛ-1 β) при развитии антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. Обследованы 176 женщин с раком молочной железы (РМЖ), получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем полихимиотерапии (ПХТ). По итогам обследования через 12 мес. после окончания ПХТ пациентки, находящиеся в состоянии ремиссии основного заболевания, были разделены на 2 группы: больные с развитием кардиотоксического ремоделирования (группа 1 – 52 человека) и женщины с сохраненной функцией сердца (группа 2 – 124 человека). Всем больным до начала курса химиотерапии, в динамике лечения антрациклинами и после терапии проводили эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование. Биохимическое исследование крови для определения уровней ФНО- α и ИЛ-1 β осуществляли до начала курса ПХТ, после завершения ПХТ и через 12 мес. после завершения ПХТ. Определение полиморфизмов генов ФНО- α (–308G/A, rs1800629) и ИЛ-1 β (+3953, rs1143634) проводили методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. В группе 1 более высокий уровень ФНО- α и ИЛ-1 β ассоциировался с развитием ХСН через 12 мес. после окончания ПХТ. Уровень ФНО- α более 7,5 пг/мл (чувствительность – 44,2%, специфичность – 75,8%, AUC = 0,600; 95% CI = 0,524–0,673; p = 0,035) после завершения курса ПХТ позволил с наибольшей вероятностью прогнозировать развитие сердечно-сосудистых осложнений у женщин, получавших терапию антрациклинами. Исследование не выявило значимых различий в распределении частот встречаемости генотипов полиморфизма 308G/A (rs1800629) гена ФНО- α и полиморфизма +3953 (rs1143634) гена ИЛ-1 β в исследованных группах.

Заключение. У больных с РМЖ и развившейся антрациклин-индуцированной ХСН через 12 мес. после окончания ПХТ выявляется повышенный уровень ФНО- α и ИЛ-1 β , что свидетельствует о патогенетической роли провоспалительных цитокинов в развитии поражения сердца при терапии антрациклинами.

Ключевые слова:	кардиотоксичность, антрациклины, сердечная недостаточность, цитокины, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 β .
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 143 от 16.03.2016 г.).

Для цитирования:

Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Березикова Е.Н., Гракова Е.В., Неупокоева М.Н., Копьева К.В., Ратушняк Е.Т., Степачев Е.И. Роль провоспалительных цитокинов в развитии антрациклин-индуцированной сердечной недостаточности. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(2):66–74. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-66-74>.

The role of proinflammatory cytokines in the development of anthracycline-induced heart failure

Alexander T. Teplyakov¹, Sergey N. Shilov², Anna A. Popova²,
Ekaterina N. Berezikova², Elena V. Grakova¹, Maria N. Neupokoeva²,
Kristina V. Kopeva¹, Elena T. Ratushnyak³, Egor I. Stepachev²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, 52, Krasniy pr., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

³ State Novosibirsk Regional Medical and Physical Education Dispensary, 3a, Gogol str., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

Abstract

Objective. To study the pathogenetic and prognostic role of cytokines (tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β)) in the development of anthracycline-induced chronic heart failure (CHF).

Material and Methods. A total of 176 women with breast cancer who received anthracycline antibiotics as a part of polychemotherapy regimens were examined. Upon examination, the patients in remission were divided into two groups within 12 months after the completion of chemotherapy: patients with the development of cardiotoxic remodeling (group 1, $n = 52$) and women with preserved cardiac function (group 2, $n = 124$). All patients received echocardiography study before, during, and after chemotherapy. Biochemical blood tests were done to determine the levels of TNF- α and IL-1 β before chemotherapy, immediately after it, and 12 months after chemotherapy completion. Determination of polymorphisms of the TNF- α (-308G/A, rs1800629) and IL-1 β genes (+3953, rs1143634) was carried out by polymerization chain reaction.

Results. A higher level of TNF- α and IL-1 β in group 1 was associated with the development of heart failure 12 months after the end of chemotherapy. The level of TNF- α over 7.5 pg/mL after the completion of chemotherapy allowed to predict the development of cardiovascular complications in women receiving anthracycline therapy with sensitivity of 44.2% and specificity of 75.8% (AUS = 0.600; 95% CI = 0.524–0.673; $p = 0.035$). The study did not reveal any significant differences in the frequency distribution for genotypes of 308G/A polymorphism (rs1800629) of the TNF- α gene and +3953 (rs1143634) polymorphism of the IL-1 β gene in the studied groups.

Conclusion. Patients with breast cancer who developed anthracycline-induced heart failure 12 months after the end of chemotherapy had the increased levels of TNF- α and IL-1 β suggesting the pathogenetic role of proinflammatory cytokines in the development of cardiac injury during anthracycline therapy.

Keywords:	cardiotoxicity, anthracyclines, heart failure, cytokines, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β .
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMС (protocol No. 143 from 16.03.2016).
For citation:	Teplyakov A.T., Shilov S.N., Popova A.A., Berezikova E.N., Grakova E.V., Neupokoeva M.N., Kopeva K.V., Ratushnyak E.T., Stepachev E.I. The role of proinflammatory cytokines in the development of anthracycline-induced heart failure. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):66–74. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-66-74 .

Введение

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются ведущей причиной заболеваемости и смертности в промышленно развитых странах. Тем не менее есть основания для оптимизма. Современные стратегии лечения привели к значительному улучшению прогноза у больных с данными заболеваниями. Так, 5-летняя выживаемость при раке молочной железы (РМЖ) ранней стадии увеличилась с 79% в 1990 г. до 88% в 2012 г.; аналогичные показатели достигнуты и при других солидных и гематологических злокачественных опухолях, в том числе при неходжкинской лимфоме и раке яичка [1]. При долгосрочном прогнозе по выживаемости больных с онкологическими заболеваниями ожидаемое увеличение в течение 10 лет, начиная с 2012 г., составит примерно 30%, достигнув 18 млн к 2022 г. в США [2]. Многие современные методы противоопухолевого лечения ассоциируются с различной степенью выраженности осложнениями, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы (кардиотоксичность, ишемия, артериальная гипертония, аритмии). Встречаемость кардиологических осложнений варьирует в широких пределах в зависимости от используемой схемы терапии рака, продолжительности лечения, а также от основных сопутствующих заболеваний пациента [3–6].

В обзоре, касающемся РМЖ, у выживших в США женщин был отмечен высокий риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, вызванных полихимиотерапией (ПХТ), превышающий риск смерти от самого опухолевого заболевания или от его рецидива [7]. В исследовании, проведенном в США, показано, что 33% больных из 1807 выживших после успешного лечения онкологического процесса в течение 7 лет умерли от болезни сердца [8].

В настоящее время проводятся многочисленные исследования по раннему выявлению кардиотоксичных повреждений химиотерапией, разработке и внедрению в клиническую практику новых, более эффективных алгоритмов, программ эффективной и безопасной химиотерапии, способных защитить от возможного повреждающего действия сердце и другие внутренние органы

человека. Обращают на себя внимание впечатляющие достижения в отношении онкологической диагностики, успехи, связанные с широким применением современных химиотерапевтических препаратов в онкологической практике, достижения в лечении злокачественных новообразований и неуклонно увеличивающееся число пациентов с хорошей отдаленной выживаемостью. С другой стороны, статистика возрастающей смертности от сердечно-сосудистой патологии у женщин с РМЖ, у которых в предшествующем периоде жизни не было поражения сердечно-сосудистой системы, диктует необходимость дальнейших углубленных исследований в этом направлении, обеспечение комплексного междисциплинарного подхода, направленного на оптимальную коррекцию и профилактику всех модифицируемых факторов риска. Все это делает проблему кардиотоксичности химиотерапии весьма актуальной и социально значимой.

Цель исследования: изучить патогенетическую и прогностическую роль цитокинов (фактора некроза опухоли- α – ФНО- α и интерлейкина- 1β – ИЛ- 1β) при развитии антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы

Обследованы 176 женщин с РМЖ в возрасте от 35 до 55 лет, получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем полихимиотерапевтического лечения. По итогам обследования через 12 мес. после окончания ПХТ пациентки, находившиеся в состоянии ремиссии основного заболевания, были разделены на 2 группы: больные с развитием кардиотоксического ремоделирования миокарда и развитием ХСН (группа 1 – 52 человека, возраст – 45,0 [42,0; 47,0] лет) и женщины с сохраненной функцией сердца (группа 2 – 124 человека, возраст – 45,0 [42,0; 50,0] лет), таблица 1. Для лечения РМЖ применялась схема, включающая комбинацию доксорубицина и циклофосфамида (АС), к данным препаратам добавляли доцетаксел (схема ТАС). Кумулятивная доза доксорубицина составляла 300–360 мг/м².

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных женщин до начала проведения полихимиотерапии
Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of patients

Показатели Characteristics	Группа 1 Group 1 (n = 52)	Группа 2 Group 2 (n = 124)	p-value
Возраст, лет Age, years	45 [42; 47]	45 [42; 50]	0,557
Кумулятивная доза доксорубицина, мг/м ² Cumulative dose of doxorubicin, mg/m ²	360 [360; 360]	360 [360; 360]	0,818
Схема ПХТ АС, n (%) Chemotherapy regimen AC, n (%)	29 (55,8)	74 (59,7)	0,631
Схема ПХТ ТАС, n (%) Chemotherapy regimen TAC, n (%)	23 (44,2)	50 (40,3)	0,631
1-й ФК ХСН, n (%) CHF FC 1, n (%)	39 (75,0)	–	–
2-й ФК ХСН, n (%) CHF FC 2, n (%)	13 (25,0)	–	–
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	24,7 [21,8; 25,8]	23 [21,15; 25,55]	0,255
Частота сердечных сокращений, уд./мин Heart rate, b.p.m.	75 [68; 82]	75 [69; 81]	0,825
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mmHg	125 [120; 130]	125 [120; 130]	0,744
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. Diastolic blood pressure, mmHg	80 [75; 80]	80 [80; 80]	0,012

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Characteristics	Группа 1 Group 1 (n = 52)	Группа 2 Group 2 (n = 124)	p-value
Тест 6-минутной ходьбы, м 6-min walk test distance, m	565 [551; 574]	578 [561; 598]	0,004
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	5,2 [4,85; 5,7]	5,25 [4,8; 5,7]	0,882
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1,6 [1,2; 2,05]	1,6 [1,1; 2,0]	0,538
ЛПНП, ммоль/л LDL-cholesterol, mmol/L	2,4 [2,2; 2,8]	2,4 [2,1; 2,8]	0,475
ЛПВП, ммоль/л HDL-cholesterol, mmol/L	2,3 [2,0; 2,4]	2,2 [2,0; 2,4]	0,323
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	4,8 [4,3; 5,25]	4,7 [4,3; 5,3]	0,541
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μ mol/L	75 [68; 86]	77 [71; 86,5]	0,619

Примечание: ПХТ – полихимиотерапия, АС – схема ПХТ, включающая доxorубин и циклофосфамид, ТАС – схема ПХТ, включающая доxorубин, циклофосфамид и доxorубин, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ИМТ – индекс массы тела, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Note: AC-regimen – combination of doxorubicin and cyclophosphamide, TAC-regimen – combination of doxorubicin, cyclophosphamide, and docetaxel, BMI – body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared), CHF FC – functional class of chronic heart failure, BMI – body mass index, LDL-cholesterol – low density lipoprotein cholesterol, HDL-cholesterol – high density lipoprotein cholesterol.

Как видно из таблицы 1, по возрасту, схемам ПХТ и кумулятивной дозе доxorубина исследованные группы были сопоставимы. По суммарной очаговой дозе при лучевой терапии и пораженной молочной железе (правая или левая) группы также были сопоставимы. По клинико-лабораторным показателям в исследованных группах до начала наблюдения выявлены различия по уровню диастолического давления и величине пройденной дистанции по результатам теста 6-минутной ходьбы, но оба показателя были в пределах нормальных значений.

Пациентки, участвующие в данном исследовании, не имели доказанной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, выраженной сопутствующей патологии, сахарного диабета до начала противоопухолевого лечения. Наличие любого из нижеперечисленных заболеваний служило критерием исключения из исследования: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, пороки сердца и кардиомиопатии любой этиологии, предшествующие онкологическому заболеванию. Отсутствие кардиологической патологии было подтверждено данными анамнеза, ЭКГ, ЭхоКГ. В исследование не включали женщин с прогрессированием основного заболевания на фоне проводимого противоопухолевого лечения.

Всем больным до начала курса химиотерапии, в динамике лечения антрациклинами и через 12 мес. терапии выполняли исследование ЭхоКГ показателей; для оценки функционального класса (ФК) ХСН проводили тест 6-минутной ходьбы и определяли состояние пациенток по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС). Критериями развития кардиотоксичности являлись снижение фракции выброса левого желудочка через 12 мес. после окончания ПХТ, превышающее 10% от исходных величин, появление клинических признаков ХСН, ФК, которой оценивали по результатам теста 6-минутной ходьбы и ШОКС.

У пациенток с РМЖ проводили биохимическое исследование крови для определения уровней ФНО- α и ИЛ-

1 β до начала курса ПХТ, после завершения ПХТ и через 12 мес. после завершения ПХТ.

У всех пациенток забирали генетический материал с последующим типированием аллелей генов ФНО- α (полиморфизмы –308G/A, rs1800629) и ИЛ-1 β (+3953, rs1143634). ДНК выделяли из буккального эпителия. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами, которые были подобраны с использованием базы данных однонуклеотидных полиморфизмов dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA (StatSoft, Inc.) и MedCalc 11.5.0.0. Количественные переменные определяли в виде медианы (*Me*), а также 25- и 75-го квартилей (25Q и 75Q). Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых количественных переменных использовали критерий Манна – Уитни. Качественные данные представляли в виде процентов и абсолютных значений. Для анализа качественных признаков использовали таблицы сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости *p*-value для всех процедур анализа принимали равным 0,05.

Для оценки прогностического влияния уровней цитокинов на развитие антрациклин-индуцированной кардиотоксичности выполнили анализ соответствующих ROC (receiver operating characteristic) кривых. На ROC-кривой определяли точку, соответствующую оптимальному соотношению чувствительности и специфичности.

Силу ассоциаций генотипических характеристик изученных генов с риском развития неблагоприятного исхода оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR) и его 95% доверительного интервала (95% CI). Величина OR = 1 указывала на отсутствие ассоциаций, при OR > 1 имела место положительная ассоциация аллеля или генотипа с заболеванием («фактор

риска»), при $OR < 1$ – отрицательная ассоциация аллеля или генотипа с заболеванием («протективный фактор»).

Для контроля результатов генотипирования использовали тест на равновесие Харди – Вайнберга. Соответствие равновесию Харди – Вайнберга оценивали с помощью точного теста Фишера (рехаст). Точный тест Фишера на соблюдение распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга проводили с помощью онлайн программы на сайте Института генетики человека (<http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

Результаты

Концентрация ФНО- α после окончания противоопухолевой ПХТ у больных группы 1 существенно не отличалась от исходных показателей, но была значимо выше таковых по сравнению с группой 2 (8,1 [6,5; 9,5] пг/мл против 7,3 [5,8; 8,4] пг/мл, $p = 0,036$), таблицы 2, 3. Также у женщин группы 2 концентрация данного цитокина существенно снижалась по сравнению с исходным уровнем (7,3 [5,8; 8,4] против 8,7 [6,95; 9,8] пг/мл, $p = 0,001$).

Через 12 мес. происходило существенное снижение концентрации ФНО- α в исследованных группах по отно-

шению к уровням до начала и после завершения ПХТ. Однако в группе 1 у женщин с развившейся антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью уровень изученного цитокина существенно превышал таковой в группе 2 с сохраненной функцией сердца (5,1 [4,65; 5,4] против 2,57 [2,1; 2,9] пг/мл, $p = 0,001$).

Таблица 2. Концентрация ФНО- α и ИЛ-1 β в исследованных группах до начала полихимиотерапии (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Table 2. Concentration of TNF- α and IL-1 β in the studied groups before starting chemotherapy (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показатели Characteristic	Группа 1 Group 1 (n = 52)	Группа 2 Group 2 (n = 124)	p-value
ФНО- α , пг/мл TNF- α , pg/mL	8,1 [7,05; 10,05]	8,7 [6,95; 9,8]	0,933
ИЛ-1 β , пг/мл IL-1 β , pg/mL	26,7 [21,35; 34,0]	25,95 [18,15; 34,6]	0,551

Примечание: ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β .

Note: TNF- α – tumor necrosis factor- α , IL-1 β – interleukin-1 β .

Таблица 3. Динамика уровней ФНО- α и ИЛ-1 β в исследованных группах (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Table 3. Changes in the levels of TNF- α and IL-1 β in the studied groups (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показатели	После окончания полихимиотерапии At the end of chemotherapy			Через 12 мес. после окончания полихимиотерапии At 12 months after chemotherapy		
	Группа 1 Group 1 (n = 52)	Группа 2 Group 2 (n = 124)	p-value	Группа 1 Group 1 (n = 52)	Группа 2 Group 2 (n = 124)	p-value
ФНО- α , пг/мл TNF- α , pg/mL	8,1 [6,5; 9,5]	7,3 [5,8; 8,4]	0,036	5,1 [4,65; 5,4]	2,5 [2,1; 2,9]	<0,000001
ИЛ-1 β , пг/мл IL-1 β , pg/mL	22,8 [18,6; 28,35]	20,45 [15,5; 25,9]	0,069	14,55 [12,15; 16,85]	8,0 [6,95; 8,7]	<0,000001

Примечание: ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β .

Note: TNF- α – tumor necrosis factor- α , IL-1 β – interleukin-1 β .

Концентрации ИЛ-1 β после окончания противоопухолевой ПХТ в исследованных группах существенно снизились по сравнению с показателями, зафиксированными до начала лечения антрациклинами. При этом полученные значения ИЛ-1 β в группах 1 и 2 значимо не отличались.

Через 12 мес. произошло дальнейшее существенное снижение концентрации ИЛ-1 β в исследованных группах по отношению к уровню после завершения ПХТ. Однако в группе 1 у женщин с развившейся антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью уровень ИЛ-1 β существенно превышал таковой в группе 2 с сохраненной функцией сердца (14,55 [12,15; 16,85] против 8,0 [6,95; 8,7] пг/мл, $p = 0,001$).

По данным ROC-анализа, показатель концентрации ФНО- α до начала лечения опухолевого процесса антрациклинами не обеспечивал достаточную прогностическую значимость для стратификации риска развития антрациклин-индуцированной ХСН в связи с низкой чувствительностью теста – 51,6% и специфичностью – 59,6% (AUC = 0,496; 95% CI = 0,420–0,572; $p = 0,933$).

Пациентки, получавшие антрациклины, у которых уровень ФНО- α был значительно повышен после окончания ПХТ, имели высокий риск развития сердечной патологии в течение 12 мес. наблюдения после введения антрациклинов (рис. 1).

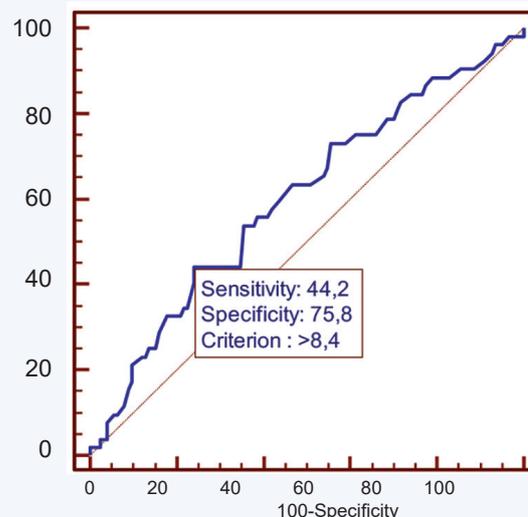


Рис. 1. ROC-анализ определения чувствительности и специфичности значений в крови ФНО- α после завершения полихимиотерапии в прогнозе риска развития антрациклин-индуцированной сердечной недостаточности

Fig. 1. ROC analysis for the determination of sensitivity and specificity of blood TNF- α levels after completion of polychemotherapy in predicting the risk of developing anthracycline-induced heart failure

Уровень ФНО-α более 7,5 пг/мл после завершения курса ПХТ позволил с наибольшей вероятностью (чувствительность – 44,2%, специфичность – 75,8%, AUC = 0,600; 95% CI = 0,524–0,673; $p = 0,035$) прогнозировать развитие сердечно-сосудистых осложнений у женщин, получавших терапию антрациклинами.

По данным ROC-анализа чувствительности и специфичности, показатель концентрации ИЛ-1β не обладал прогностической значимостью в отношении риска развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности до начала лечения опухолевого процесса антрациклинами (чувствительность – 76,9%, специфичность – 37,1%,

AUC = 0,529; 95% CI = 0,452–0,604; $p = 0,547$), и слабой прогностической значимостью после окончания ПХТ (чувствительность – 76,9%, специфичность – 42,7%, AUC = 0,587; 95% CI = 0,51–10,661; $p = 0,067$) (рис. 2). Распределение частот встречаемости генотипов полиморфизма –308G/A (rs1800629) гена ФНО-α и полиморфизма +3953 (rs1143634) гена ИЛ-1β в исследованных группах соответствовало ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга. Проведенное исследование не выявило значимых различий в распределении частот встречаемости генотипов полиморфизмов гена ФНО-α (rs1800629) и гена ИЛ-1β (rs1143634) в исследованных группах (табл. 4, 5).

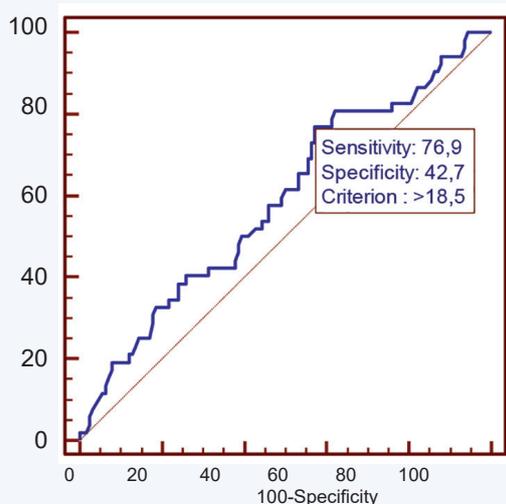


Рис. 2. ROC-анализ определения чувствительности и специфичности значений в крови ИЛ-1β после завершения полихимиотерапии в прогнозе риска развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности
Fig. 2. ROC analysis for the determination of sensitivity and specificity of blood IL-1β levels after completion of polychemotherapy in predicting the risk of developing anthracycline-induced heart failure

Таблица 4. Частоты встречаемости генотипов, n (%)

Table 4. The frequency of genotype occurrences, n (%)

Гены Gene	Генотипы Genotypes	Группа 1 Group 1 (n = 52)	Группа 2 Group 2 (n = 124)	χ^2	p-value
ФНО-α (rs1800629) TNF-α (rs1800629)	G/G	41 (78,8)	95 (76,6)	0,104	0,747
	G/A	9 (17,3)	25 (20,2)	0,114	0,661
	A/A	2 (3,8)	4 (3,2)	0,428	0,836
ИЛ-1β (rs1143634) IL-1β (rs1143634)	C/C	29 (55,8)	61 (49,2)	0,634	0,425
	C/T	18 (34,6)	48 (38,7)	0,262	0,608
	T/T	5 (9,6)	15 (12,1)	0,224	0,636

Примечание: ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, ИЛ-1β – интерлейкин-1β.

Note: TNF-α tumor necrosis factor-α, IL-1β Inteleukin-1β.

Таблица 5. Прогностическая значимость генотипов генов ФНО-α и ИЛ-1β в оценке риска развития антрациклин-индуцированной сердечной недостаточности

Table 5. Prognostic significance of genotypes of TNF-α and IL-1β genes in assessing the risk of anthracycline-induced heart failure

Гены Gene	Генотипы Genotypes	Отношение шансов Odds Ratio	95% CI	p-value
ФНО-α (rs1800629) TNF-α (rs1800629)	G/G	1,1378	0,5191–2,4939	0,7471
	G/A	0,8288	0,3572–1,9234	0,6620
	A/A	1,2000	0,2129–6,7633	0,8363
ИЛ-1β (rs1143634) IL-1β (rs1143634)	C/C	1,3022	0,6793–2,4963	0,4264
	C/T	0,8382	0,4264–1,6480	0,6089
	T/T	0,7730	0,2656–2,2501	0,6368

Примечание: ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, ИЛ-1β – интерлейкин-1β.

Note: TNF-α – tumor necrosis factor-α, IL-1β – inteleukin-1β.

Обсуждение

В настоящее время в современной клинической кардиологии не вызывает сомнений участие системы провоспалительных цитокинов в патогенезе поражения миокарда при различных патологических процессах [9].

В основе одной из признанных концепций прогрессирования ХСН лежит представление об иммунной активации и системном воспалении как о важных патофизиологических механизмах высокого кардиоваскулярного риска и неблагоприятного течения патологии. Согласно этой концепции, неспецифическая активация макрофагов и моноцитов, реализующаяся при действии различных этиологических факторов на миокард, является индуктором синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , интерлейкин-6 и др.), определяющих прогрессирование дисфункции левого желудочка [10].

Негативное кардиотропное действие цитокинов приводит к развитию таких характерных гемодинамических признаков ХСН, как низкий сердечный выброс и высокое внутрисердечное давление, а в комбинации с нарушением сосудодвигательной функции эндотелия резистивных сосудов может явиться причиной гипотонии, свойственной поздним стадиям сердечной недостаточности, а также снижения физической толерантности.

В настоящее время до конца не ясно, является ли основным механизмом развития антрациклин-индуцированного поражения миокарда повышение концентрации в сыворотке провоспалительных цитокинов, и возможно ли однозначно судить о нарушении инотропной функции сердца и прогнозе у пациента, основываясь на концентрации данных биомаркеров.

Интерлейкин 1 (ИЛ-1) – один из основных регуляторных факторов, обладающий не менее 50 различными биологическими функциями, а его мишенями служат клетки практически всех органов и тканей [11]. Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), входящий в состав семейства ИЛ-1, представляет собой секреторный цитокин, осуществляющий как локальное действие на ткани, так и функционирующий на системном уровне.

Одним из наиболее изученных полиморфизмов гена ИЛ-1 β является полиморфизм в позиции +3953 в 5 экзоне гена (rs1143634). Аллель С (+3953) представляет собой более распространенный вариант в большинстве популяций. Менее часто встречаемый аллель Т ассоциирован с повышенной секрецией ИЛ-1 β [12].

ФНО- α – еще один провоспалительный цитокин, который может играть важную патогенетическую роль в развитии сердечно-сосудистой патологии. Ген ФНО- α расположен в хромосоме 6p21.3. Наибольший интерес исследователей связан с полиморфизмом –308G/A (rs1800629), который локализован в промоторной части гена. Замена гуанидина на аденин в данном случае приводит к повышению экспрессии гена *in vitro*. Носительство аллеля 308А связано с более высоким уровнем ФНО- α по сравнению с гомозиготами по аллелю G [13].

Повышенная концентрация ФНО- α и ИЛ-1 β в нашем исследовании до начала ПХТ была обусловлена, вероятнее всего, высокой активностью опухолевого процесса, при котором активизировалась выработка провоспалительных цитокинов. В динамике наблюдения в группе 1 более высокий уровень ФНО- α и ИЛ-1 β ассоциировался с развитием ХСН через 12 мес. после окончания ПХТ. Антрациклины могут способствовать высвобождению провоспалительных цитокинов путем стимуляции макро-

фагов, которые играют определенную роль в развитии кардиотоксичности [14]. Эти цитокины в основном модулируют апоптоз через рецепторы ФНО, на функцию которых влияет доксорубин [15].

Апоптоз – важный механизм при повреждении миокарда. После внутривенной инъекции доксорубина в течение двух недель световое микроскопическое исследование миокарда крысы обнаружило ядерную фрагментацию и конденсацию хроматина, а также положительные апоптотические клетки. При этом регистрировался фиброз интерстициального пространства миокарда. Такая же картина изменений наблюдалась и в периваскулярной области [16]. Ранняя клеточная смерть и постепенное развитие фиброза миокарда являются основными гистологическими изменениями, которые, в конечном итоге, приводят к систолической и диастолической сердечной дисфункции.

Также показаны некоторые другие молекулярные механизмы кардиотоксичности, в активации которых может иметь значение повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов. Наиболее доказанным механизмом антрациклин-индуцированной кардиотоксичности является повышенная продукция активных форм кислорода (АФК), которые ассоциированы с развитием окислительного стресса [17]. Во время метаболизма антрациклинов неспаренные электроны могут переноситься на молекулы кислорода, вызывая накопление АФК [18]. Генерация супероксидных анионов при метаболизме антрациклинов может приводить к последующим клеточным повреждениям вследствие деградации саркомера, митохондриальной дисфункции и повреждения ДНК [19]. Дополнительным фактором, стимулирующим продукцию АФК, может явиться повышение уровней провоспалительных цитокинов, которые мы наблюдали в нашем исследовании у больных с развившейся антрациклин-индуцированной ХСН.

Накопление токсичных метаболитов ингибирует кальциевые и натриевые насосы в митохондриальной мембране, индуцируя нарушение образования энергии в кардиомиоцитах и, в конечном итоге, развитие систолической дисфункции [20]. Повреждение внутриклеточных молекул активными формами кислорода, токсичными метаболитами антрациклинов, модуляция провоспалительных цитокинов могут привести к смерти кардиомиоцитов [21].

Изменяющийся при дисфункции левого желудочка уровень ФНО- α может стать потенциальным индуктором программируемой гибели кардиомиоцитов. Увеличение концентрации ФНО- α в плазме у пациентов с дисфункцией левого желудочка ведет к повышению содержания его клеточного рецептора и готовности к запуску апоптотического стимула. При этом ФНО- α через повышение реактивных форм кислорода индуцирует ядерные факторы гибели клетки [22].

К ключевым механизмам реализации повреждающего действия цитокинов при терапии антрациклинами и последующему развитию ХСН можно отнести: 1) отрицательное инотропное действие; 2) патологическое ремоделирование сердца, проявляющееся необратимой дилатацией полостей и гипертрофией кардиомиоцитов; 3) развитие дисфункции эндотелия, характеризующееся нарушением эндотелий-зависимой дилатации артериол; 4) усиление процесса апоптоза кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток артериол [9–10].

Согласно результатам нашего исследования, определение высокой концентрации ФНО- α после окончания курса ПХТ является диагностическим предиктором развития кардиотоксического ремоделирования миокарда на фоне лечения антрациклинами. Таким образом, целесообразно включение ФНО- α в панель биомаркеров для прогнозирования развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.

При этом складывается мнение, что полиморфизмы –308G/A (rs1800629) гена ФНО- α и +3953 (rs1143634) гена ИЛ-1 β не взаимосвязаны с выраженностью нарушений внутрисердечной гемодинамики и структурными изменениями левого желудочка при развитии антрациклин-индуцированной ХСН. Вместе с тем для окончательного решения этого сложного вопроса, важного для клинической практики, необходимы более солидные, хорошо спланированные рандомизированные, клинически и молекулярно-генетически контролируемые длительные проспективные исследования.

Выявленные закономерности являются важными для клинической кардиологии, поскольку намечают но-

вые перспективные пути эффективной профилактики, используя в качестве мишеней лекарственных воздействий новые, сравнительно мало изученные факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений при лечении опухолевых заболеваний антрациклинами. Высокая активность ФНО- α и ИЛ-1 β отражает патогенетическую роль провоспалительных цитокинов при развитии антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Уровень цитокиновой агрессии не только подтверждает воспалительный механизм развития токсической дисфункции миокарда, но и отражает активность воспалительной реакции по мере прогрессирования заболевания.

Заключение

У больных РМЖ и развившейся антрациклин-индуцированной ХСН через 12 мес. после окончания ПХТ выявляется повышенный уровень ФНО- α и ИЛ-1 β , что свидетельствует о патогенетической роли провоспалительных цитокинов в развитии поражения сердца при терапии антрациклинами.

Литература / References

- DeSantis C.E., Lin C.C., Mariotto A.B., Siegel R.L., Stein K.D., Kramer J.L. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin.* 2014;64(4):252–271. DOI: 10.3322/caac.21235.
- Force T., Kolaja K.L. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2011;10(2):111–126. DOI: 10.1038/nrd3252.
- Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Варлан Г.В. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности. *Кардиология.* 2016;56(12):72–79.
- Vasyuk Yu.A., Shkolnik E.L., Nesterov V.V., Shkolnik L.D., Varlan G.V. Cardiooncology: Current aspects of prevention of anthracycline toxicity. *Kardiologija.* 2016;56(12):72–79 (In Russ.). DOI: 10.18565/cardiologija.2016.12.72-79.
- Zamorano J.L., Lancellotti P., Munoz D. R., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016;37(36):2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- Almuwaqqat Z., Meisel J.L., Barac A., Parashar S. Breast cancer and heart failure. *Heart Fail. Clin.* 2019;15(1):65–75. DOI: 10.1016/j.hfc.2018.08.007.
- Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Неупокоева М.Н. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с антрациклиновой кардиомиопатией. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017;16(3):127–136.
- Tepljakov A.T., Shilov S.N., Popova A.A., Grakova E.V., Berезikova E.N., Neupokoeva M.N. et al. The cardiovascular system in patients with anthracycline cardiomyopathy. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017;16(3):127–136 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-127-136.
- Siegel R., DeSantis C., Virgo K., Stein K., Mariotto A., Smith T. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2012;62(4):220–241. DOI: 10.3322/caac.21149.
- Ning Y., Shen Q., Herrick K., Mikkelsen R., Anscher M., Houlihan R. et al. Abstract LB-39: Cause of death in cancer survivors. *Cancer Research.* 2012;72(8):LB-339-LB-339. DOI:10.1158/1538-7445.AM2012-LB-339.
- Yndestad A., Damas J.K., Oie E., Ueland T., Gullestad L., Aukrust P. Role of inflammation in the progression of heart failure. *Curr. Cardiol. Rep.* 2007;9(3):236–241. DOI: 10.1007/bf02938356.
- Von Haehling S., Jankowska E.A., Anker S.D. Tumor necrosis factor-alpha and the failing heart: Pathophysiology and therapeutic implications. *Basic Res. Cardiol.* 2004;99(1):18–28. DOI: 10.1007/s00395-003-0433-8.
- Mantovani A., Dinarello C.A., Molgora M., Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity.* 2019;50(4):778–795. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.012.
- Latkovskis G., Licis N., Kalnins U. C-reactive protein levels and common polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster and interleukin-6 gene in patients with coronary heart disease. *Eur. J. Immunogenet.* 2004;31(5):207–213. DOI: 10.1111/j.1365-2370.2004.00476.x.
- Wilson A.G., Symons J.A., McDowell T.L., McDevitt H.O., Duff G.W. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *PNAS.* 1997;94(7):3195–3199. DOI: 10.1073/pnas.94.7.3195.
- Schubert C., Hong S., Natarajan L., Mills P.J., Dimsdale J.E. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: A quantitative review. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2007;21(4):413–427. DOI: 10.1016/j.bbi.2006.11.004.
- Chiosi E., Spina A., Sorrentino A., Romano M., Sorvillo L., Senatore G. et al. Change in TNF-alpha receptor expression is a relevant event in doxorubicin-induced H9c2 cardiomyocyte cell death. *J. Interferon Cytokine Res.* 2007;27(7):589–597. DOI: 10.1089/jir.2006.0161.
- Chung W.B., Youn H.J. Pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Korean J. Intern. Med.* 2016;31(4):625–633. DOI: 10.3904/kjim.2016.017.
- Rochette L., Guenancia C., Gudjoncik A., Hachet O., Zeller M., Cottin Y. et al. Anthracyclines/trastuzumab: New aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015;36(6):326–348. DOI: 10.1016/j.tips.2015.03.005.
- Salazar-Mendiguchía J., González-Costello J., Roca J., Ariza-Sole A., Manito N., Cequier A. Anthracycline-mediated cardiomyopathy: Basic molecular knowledge for the cardiologist. *Arch. Cardiol. Mex.* 2014;84(3):218–223. DOI: 10.1016/j.acmx.2013.08.006.
- L'Ecuyer T., Sanjeev S., Thomas R., Novak R., Das L., Campbell W. et al. DNA damage is an early event in doxorubicin-induced cardiac myocyte death. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;291(3):1273–1280. DOI: 10.1152/ajpheart.00738.2005.
- Octavia Y., Tocchetti C.G., Gabrielson K.L., Janssens S., Crijns H.J., Moens A.L. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012;52(6):1213–1225. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.03.006.
- Levkau B., Schäfers M., Wohlschlaeger J., von Wnuck Lipinski K., Keul P., Hermann S. et al. Survivin determines cardiac function by controlling total cardiomyocyte number. *Circulation.* 2008;117(12):1583–1593. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734160.
- Adamopoulos S., Parissis J.T., Georgiadis M., Karatzas D., Paraskevaidis J., Kroupis C. Growth hormone administration reduces circulating proinflammatory cytokines and soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 2002;144(2):359–364. DOI: 10.1067/mhj.2002.124052.

Информация о вкладе авторов

Тепляков А.Т. – разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения исследования, окончательное утверждение содержания рукописи для публикации.

Шилов С.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения исследования, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания рукописи для публикации.

Попова А.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания рукописи для публикации.

Березикова Е.Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания, координация выполнения исследования.

Гракова Е.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания рукописи для публикации.

Неупокоева М.Н. – ведение пациентов, получение и интерпретация данных, составление базы данных, статистическая обработка, написание текста статьи.

Копьева К.В. – интерпретация данных, статистическая обработка.

Ратушняк Е.Т. – ведение пациентов, работа с образцами крови, составление базы данных.

Степачев Е.И. – ведение пациентов, работа с образцами крови, составление базы данных.

Сведения об авторах

Тепляков Александр Трофимович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0721-0038.

E-mail: vgelen1970@gmail.ru.

Шилов Сергей Николаевич, д-р мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7777-6419.

E-mail: newsib54@gmail.com.

Попова Анна Александровна, д-р мед. наук, заведующий кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2645-162X.

E-mail: ann24@ngs.ru.

Березикова Екатерина Николаевна, д-р мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9630-0213.

E-mail: berezikova@ngs.ru.

Гракова Елена Викторовна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4019-3735.

E-mail: gev@cardio-tomsk.ru.

Неупокоева Мария Николаевна, ассистент, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3102-8156.

E-mail: maria.neupokoeva@mail.ru.

Копьева Кристина Васильевна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2285-6438.

E-mail: kristin-kop@inbox.ru.

Ратушняк Елена Таировна, врач по спортивной медицине, Государственный Новосибирский областной врачебно-физкультурный диспансер. ORCID 0000-0002-4223-3457.

E-mail: lalala777elena@yandex.ru.

Степачев Егор Игоревич, студент лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8387-195X.

E-mail: stepachev.egor@yandex.ru.

Шилов Сергей Николаевич, e-mail: newsib54@gmail.com.

Information on author contributions

Teplyakov A.T. – development of study concept and design, study coordination, and final approval of the manuscript for publication.

Shilov S.N. – development of study concept and design, study coordination, writing the text of the article, and final approval of the manuscript for publication.

Popova A.A. – revision of essential intellectual content and final approval of the manuscript for publication.

Berezikova E.N. – revision of essential intellectual content and final approval of the manuscript for publication.

Grakova E.V. – revision of essential intellectual content and final approval of the manuscript for publication.

Neupokoeva M.N. – management of patients, data collection and interpretation, database maintenance, statistical processing of data, and writing the text of the article.

Kopeva K.V. – interpretation and statistical processing of data.

Ratushnyak E.T. – management of patients, blood sample processing, and contribution to database maintenance.

Stepachev E.I. – management of patients, blood sample processing, and contribution to database maintenance.

Information about the authors

Alexander T. Teplyakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Research Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-0721-0038.

E-mail: vgelen1970@gmail.ru.

Sergey N. Shilov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0002-7777-6419.

E-mail: newsib54@gmail.com.

Anna A. Popova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0003-2645-162X.

E-mail: ann24@ngs.ru.

Ekaterina N. Berezikova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0002-9630-0213.

E-mail: berezikova@ngs.ru.

Elena V. Grakova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4019-3735.

E-mail: gev@cardio-tomsk.ru.

Maria N. Neupokoeva, Assistant Professor, Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0003-3102-8156.

E-mail: maria.neupokoeva@mail.ru.

Kristina V. Kopeva, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2285-6438.

E-mail: kristin-kop@inbox.ru.

Elena T. Ratushnyak, Sports Medicine Doctor, State Novosibirsk Regional Medical and Physical Education Dispensary. ORCID 0000-0002-4223-3457.

E-mail: lalala777elena@yandex.ru.

Egor I. Stepachev, Student, Faculty of Medicine, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0001-8387-195X.

E-mail: stepachev.egor@yandex.ru.

Sergey N. Shilov, e-mail: newsib54@gmail.com.

Received April 16, 2020

Поступила 16.04.2020

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-75-80>
УДК 616.124-007.61-02:616.12-008.46-036.12

Гипертрофическая кардиомиопатия: прогностическая роль объема фиброза миокарда как предиктора прогрессирования хронической сердечной недостаточности

С.М. Комиссарова, Е.Ю. Захарова, Н.М. Ринейская, И.К. Гайдель

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
220036, Республика Беларусь, Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б

Аннотация

Определение варианта клинического течения у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) с наличием симптомов прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается сложной и до конца нерешенной проблемой.

Цель исследования: проанализировать варианты клинического течения у пациентов с ГКМП с обусловленной прогрессирующей дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и оценить прогностическую роль объема фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с отсроченным контрастированием в качестве предиктора прогрессирования ХСН до III функционального класса (ФК) NYHA.

Материал и методы. Комплексное обследование, включавшее эхокардиографию (ЭхоКГ) сердца, суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ), МРТ сердца с отсроченным контрастированием гадолинием, было выполнено 124 (79 мужчин и 45 женщин, медиана возраста – 46 лет) пациентам с ГКМП, которые наблюдаются в РНПЦ «Кардиология», медиана наблюдения составила 41 мес. (от 25 до 58 мес.). Клиническая конечная точка включала в себя прогрессирование симптомов ХСН от I–II до III ФК NYHA, потребовавших госпитализации.

Результаты и обсуждение. За период наблюдения среди 124 пациентов с ГКМП прогрессирование симптомов ХСН, потребовавших госпитализации, наблюдалось у 24 человек и происходило при наличии сохраненной систолической функции (фракция выброса ЛЖ – ФВ ЛЖ > 50%). 5-летняя выживаемость составила 83% (95% ДИ: 76,5–90,1). В качестве нового маркера был проанализирован показатель объема фиброза миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием. Уровень объема фиброза, ассоциированного с прогрессированием ХСН, составил 20%. Лог-ранк критерий в анализе выживаемости Каплана – Майера показал статистически значимые различия ($p = 0,001$) в группах с объемом фиброза менее 20% и более 20%. Бессобытийная выживаемость составила 95,2% (95% ДИ: 89,9–100) и 32,1% (95% ДИ: 17,9–57,4) соответственно. При многофакторном анализе независимыми факторами, связанными с прогрессированием ХСН и связанной с ней госпитализацией, являлись: возраст >50 лет (ОР 5,9; 95% ДИ: 2,3–15,1; $p < 0,001$), наличие эпизодов фибрилляции предсердий ФП (ОР 5,6; 95% ДИ: 2,2–14,2; $p < 0,001$) и процент объема фиброза миокарда по данным МРТ $\geq 20\%$ (ОР 23,3; 95% ДИ: 7,3–74,8; $p < 0,001$).

Заключение. По итогам многофакторного анализа идентифицирована группа пациентов с ГКМП, потенциально имеющих риск прогрессирования ХСН, потребовавшей госпитализации, при наличии возраста >50 лет, эпизодов ФП и объема фиброза миокарда $\geq 20\%$.

Ключевые слова:	гипертрофическая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, магнитно-резонансная томография, объем фиброза миокарда.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Республиканского научно-практического центра «Кардиология» (протокол № 6 от 26.06.2018 г.).
Для цитирования:	Комиссарова С.М., Захарова Е.Ю., Ринейская Н.М., Гайдель И.К. Гипертрофическая кардиомиопатия: прогностическая роль объема фиброза миокарда как предиктора прогрессирования хронической сердечной недостаточности. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):75–80. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-75-80 .

Hypertrophic cardiomyopathy: Prognostic value of myocardial fibrosis volume as a predictor of chronic heart failure progression

Svetlana S. Komissarova, Elena J. Zakharova, Nadiia M. Rineiska, Irina K. Haidel

Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”,
110B, R. Luxemburg str., 220036, Minsk, Belarus

Abstract

Determining the clinical course of disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) with the presence of symptoms of chronic heart failure (CHF) progression remains a complex and unresolved problem.

Objective. The objective of the study was to analyze the variants of clinical course in patients with CHF due to progressive LV dysfunction and to evaluate the prognostic role of myocardial fibrosis volume according to late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance (CMR) as a predictor of CHF progression to NYHA FC III.

Material and Methods. A comprehensive examination including cardiac echocardiography, Holter ECG monitoring, and late gadolinium enhancement CMR, was performed in 124 patients (79 men and 45 women, median age of 46 years) with HCM who were observed in Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”. The median follow-up was 41 months (from 25 to 58 months). The clinical endpoint was progression of CHF symptoms from NYHA FC I–II to class III requiring hospitalization.

Results and Discussion. Among 124 patients with HCM, CHF progression requiring hospitalization during the follow-up period was observed in 24 patients with preserved systolic function (LV EF > 50%). The 5-year survival rate was 83% (95% CI 76.5–90.1). As a new marker aimed at identifying patients at risk of CHF progression, the volume of myocardial fibrosis was analyzed using the late gadolinium enhancement MR. The level of fibrosis, associated with the progression of heart failure, was 20%. The log-rank test and Kaplan-Meier survival curves showed statistically significant differences ($p = 0.001$) in groups with fibrosis volume less than 20% and more than 20%. Event-free survival was 95.2% (95% CI 89.9–100%) and 32.1% (95% CI 17.9–57.4%), respectively. Multivariate analysis showed that the independent factors associated with CHF progression and associated hospitalization were age over 50 years (HR 5.9; 95% CI 2.3–15.1, $p < 0.001$), atrial fibrillation (AF) episodes (HR 5.6; 95% CI 2.2–14.2, $p < 0.001$), and percentage of myocardial fibrosis volume $\geq 20\%$ according to cardiac MR data (HR 23.3; 95% CI 7.3–74.8, $p < 0.001$).

Conclusion. Based on the results of a multi-factor analysis, we identified a group of HCM patients at risk of CHF progression requiring hospitalization. These patients were over 50 years of age, had AF episodes, and a myocardial fibrosis volume $\geq 20\%$.

Keywords:	hypertrophic cardiomyopathy, chronic heart failure, magnetic resonance imaging, myocardial fibrosis volume.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology” (protocol No. 6 from 26.06.2018).
For citation:	Komissarova S.S., Zakharova E.J., Rineiska N.M., Haidel I.K. Hypertrophic cardiomyopathy: Prognostic value of myocardial fibrosis volume as a predictor of chronic heart failure progression. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):75–80. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-75-80 .

Введение

Совершенствование диагностики и лечения изменило естественное течение гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), и в настоящее время неблагоприятные исходы заболевания чаще связаны с прогрессированием симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) с I–II до III–IV функционального класса (ФК) по NYHA. У пациентов с ГКМП симптомы ХСН имеют два основных патофизиологических механизма: с одной стороны, они возникают в результате выраженной динамической обструкции выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) с гипердинамической функцией ЛЖ и незначительным фиброзом или его отсутствием [1]. Эта форма

ХСН в целом обратима, и хирургическое лечение (миоэсептэктомия) приводит к стабилизации симптомов и улучшению выживаемости. С другой стороны, симптомы ХСН возникают в результате прогрессирования дисфункции ЛЖ, сопровождаясь обширным фиброзом миокарда и ремоделированием камер сердца [2, 3]. Последний вариант развития заболевания хоть и редкий, но является необратимым, на него трудно повлиять традиционными формами терапии, что становится серьезной терапевтической проблемой [4]. В рамках континуума прогрессирования заболевания можно выделить три различных группы пациентов: пациенты с признаками систолической дисфункции уже при вступлении в исследование;

пациенты с исходно сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ и прогрессирующим симптомами ХСН с развитием систолической дисфункции в ходе наблюдения; пациенты с постоянно сохраненной ФВ ЛЖ [1]. Пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ < 50%) легко идентифицируются с помощью современных визуализирующих технологий. Однако в структуре неблагоприятных исходов заболевания при ГКМП таких пациентов немного (3–5%) [5]. Гораздо чаще у пациентов с ГКМП прогрессирующее течение симптомов ХСН происходит при сохраненной систолической функции ЛЖ (85–90%). Эти результаты подчеркивают необходимость активного контроля динамики прогрессирования заболевания у пациентов с ГКМП даже при наличии сохраненной систолической функции ЛЖ.

В настоящее время в клинической практике используются более чувствительные маркеры оценки систолической дисфункции, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) с отсроченным контрастированием. В последних исследованиях показано, что процент объема фиброза миокарда коррелировал с систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, а также с неблагоприятными событиями, такими как жизнеугрожающие аритмии, внезапная сердечная смерть (ВСС) и прогрессирование ХСН у пациентов с ГКМП [6]. Однако исследования проводились в малых когортах пациентов, и полученные данные противоречивы.

Цель: проанализировать варианты клинического течения у пациентов с ГКМП с ХСН, обусловленной прогрессирующей дисфункцией ЛЖ, оценить прогностическую роль объема фиброза миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием в качестве предиктора прогрессирования ХСН до III ФК NYHA.

Материал и методы

В исследование были включены 128 пациентов с ГКМП из регистра Республиканского научно-практического центра «Кардиология», прошедших МРТ-исследование в период с января 2014 по декабрь 2019 гг. Все пациенты дали информированное согласие, исследование было одобрено комиссией по этике. Диагноз ГКМП устанавливали на основе Рекомендаций ESC 2014 г. при наличии максимальной толщины стенки ЛЖ более 15 мм, при отсутствии других сердечно-сосудистых и системных заболеваний [1]. Пациентов не включали в исследование, если: 1) они были в возрасте младше 17 лет на момент включения в исследование; 2) они были в «конечной стадии» заболевания и имели IV ФК сердечной недостаточности (CH) по NYHA; 3) им была выполнена миосептэктомия и/или протезирование клапанов до включения в исследование; 4) им были имплантированы электрокардиостимуляторы (ЭКС) или кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) до включения в исследование. Окончательная когорта состояла из 124 пациентов (79 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 18 до 69 лет (медиана возраста – 46 лет). Медиана наблюдения составила 41 мес. (от 25 до 58 мес.).

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось комплексное клиническое и инструментальное обследование. Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на сканере экспертного класса IE-33 фирмы PHILIPS. Эхокардиографическое исследование проводилось согласно объединенным Рекомендациям Американ-

ского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации эхокардиографии по количественной оценке структуры и функции камер сердца по общепринятым показателям. При суточном мониторинге ЭКГ (СМ ЭКГ) оценивали количество желудочковых экстрасистол, наличие эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (НЖТ) и фибрилляции предсердий (ФП), продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) и дисперсию интервала QT (QTd).

МРТ проводили на магнитно-резонансном томографе Magnetom Aera 1,5 T (Siemens, Германия) с использованием катушек Body 18 и электрокардиографической синхронизацией. Протокол МР-сканирования включал градиент-эхо последовательности с яркой кровью в кино-режиме (True Fast Imaging with Steady-state Precession) для морфологической и функциональной оценки, градиент-эхо последовательности инверсия-восстановление (Phase-Sensitive Inversion Recovery) с отсроченным контрастированием через 10 мин после введения контрастного средства – для тканевой характеристики. При контрастировании внутривенно вводилось парамагнитное контрастное средство на основе гадолиния Gd DTPA-BMA (омнискан, GE Healthcare Nycomed) в расчете 0,1 ммоль/кг. Анализ изображений осуществлялся на удаленной рабочей станции с использованием оригинального программного обеспечения для МРТ-исследования сердца (Syngo.via – Siemens, Германия).

Статистический анализ проводился в пакете R, версия 3.1.3. Количественные показатели исследования представлены медианой и интерквартильным размахом, в случае нормального распределения – средним и стандартным отклонением. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. Дополнительный предиктор неблагоприятного исхода устанавливался на основе анализа выживаемости. Неблагоприятный уровень фактора, ассоциированного с неблагоприятным исходом, определялся на основе алгоритма максимальной ранговой статистики [7]. Различия оценивались на основе лог-ранк критерия. Графики выживаемости строились на основе оценки Каплана – Майера. Многофакторный анализ показателей, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, проводился на основе регрессии пропорциональных рисков Кокса [8]. Показатели, проявившие статистическую значимость в однофакторном анализе, включались в предварительную модель многофакторного анализа. Далее модель редуцировалась с помощью алгоритма пошагового исключения на базе критерия BIC для предотвращения переобучения модели. Для окончательной модели рассчитывалось отношение рисков (ОР) как экспоненциальное преобразование соответствующих коэффициентов регрессии. Доверительные интервалы для ОР рассчитывались также как экспоненциальное преобразование соответствующих доверительных интервалов коэффициентов регрессии.

Клиническая конечная точка включала в себя прогрессирование симптомов ХСН от I–II до III ФК NYHA, потребовавших госпитализации.

Результаты

Исходные данные пациентов, включенных в исследование, на момент регистрации МРТ с отсроченным контрастированием представлены в таблице 1.

Таблица 1. Исходные клинико-инструментальные данные пациентов с гипертрофической кардиомиопатией при вступлении в исследование
Table 1. Initial clinical and instrumental data of patients with hypertrophic cardiomyopathy

Характеристики Parameters	<i>n</i> = 124
Возраст пациентов, включенных в исследование, медиана (интерквартильный размах) Age of patients included in the study, median [LQ; UQ]	46,3 [36; 59]
Пол / Gender:	
Муж./ Male, <i>n</i> (%)	79 (64)
Жен./ Female, <i>n</i> (%)	45 (36)
Наличие семейной формы, <i>n</i> (%) Family history, <i>n</i> (%)	36 (29)
Наличие ФП, <i>n</i> (%) AF, <i>n</i> (%)	31 (25)
ЭхоКГ-данные Echocardiography data	
ЛП, мм LAD, mm	43 ± 6,2
ОЛП/ППТ, мл/м ² LAVI, mL/m ²	45,4 ± 17,3
КДР, мм LV EDD, mm	49,2 ± 6,7
КСР, мм LV ESD, mm	29,8 ± 5,1
КДО, мл LV EDV, mL	114,2 ± 32,7
КСО, мл LV ESV, mL	41,4 ± 25,7
ТМЖП, мм IVST, mm	20,1 ± 4,3
ММЛЖ, г LVM, g	325,4 ± 107,6
ИММ, г/м ² LVMI, g/m ²	158,7 ± 46,6
E/Em	10,7 [4,6; 20,5]
СДЛА, мм рт. ст. PASP, mmHg	29 [13; 47]
Число пациентов с митральной регургитацией III–IV, <i>n</i> (%) Patients with mitral regurgitation III–IV, <i>n</i> (%)	33 (27)
Объем фиброза миокарда по данным МРТ, %, медиана (размах) Myocardial fibrosis according to CMR, %, median [LQ; UQ]	12,5 [4,4; 24,9]
Количество сегментов с фиброзом миокарда по данным МРТ, <i>n</i> , медиана (размах) Number of segments with myocardial fibrosis according to CMR, <i>n</i> , median [LQ; UQ]	4,6 [2; 7]

Примечание: данные представлены в виде *n* (%), *M* ± *SD*, *Me* [LQ; UQ]; ФП – фибрилляция предсердий, ЛП – левое предсердие, ОЛП/ППТ – индекс объема левого предсердия, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММ – индекс массы миокарда, E/Em – отношение трансмитральной скорости к ранней диастолической скорости латеральной части митрального кольца, определяемых с помощью тканевой доплер-ЭхоКГ, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, МРТ – магнитно-резонансная томография.

Note: data is presented as *n* (%), *M* ± *SD*, *Me* [LQ; UQ]; AF – atrial fibrillation; LAD – left atrial diameter; LAVI – left atrial volume index; LV EDD – left ventricular end-diastolic diameter; LV ESD – left ventricular end-systolic diameter; LV ESV – left ventricular end-diastolic volume; IVST – interventricular septal thickness; LVM – left ventricular mass; LVMI – left ventricular mass index; E/Em – the ratio of the early transmitral flow velocity to the early diastolic tissue velocity; PASP – pulmonary artery systolic pressure; CMR – cardiac magnetic resonance.

За период наблюдения среди 124 пациентов с ГКМП прогрессирование симптомов ХСН, потребовавших госпитализации, наблюдалось у 24 человек и происходило при наличии сохраненной систолической функции (ФВ ЛЖ > 50%).

На кривой бессобытийной выживаемости показана наибольшая вероятность развития неблагоприятного исхода за период наблюдения (рис. 1). Выживаемость составила 83% (95% ДИ: 76,5–90,1).

С целью определения предикторов неблагоприятных исходов, связанных с прогрессированием симптомов ХСН, потребовавших госпитализации, был проведен однофакторный регрессионный анализ (табл. 2).

Таблица 2. Однофакторный анализ риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности с необходимостью госпитализации

Table 2. One-way analysis of risk of CHF progression requiring hospitalization

Факторы Factors	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
Возраст, лет Age, years	1,05 (1,01–1,09)	0,013
Пол: муж. vs жен. Gender: male vs female	–	0,283
Наличие ФП, <i>n</i> AF, <i>n</i>	8,1 (3,4–19,2)	< 0,001
ЛП, мм LAD, mm	1,2 (1,1–1,3)	< 0,001
ОЛП/ППТ, мл/м ² LAVI, mL/m ²	1,06 (1,03–1,09)	< 0,001
СДЛА, мм рт. ст. PASP, mmHg	1,07 (1,03–1,13)	0,010
% объема фиброза по данным МРТ % of myocardial fibrosis according to CMR	1,07 (1,05–1,10)	< 0,001

Примечание: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ФП – фибрилляция предсердий, ЛП – левое предсердие, ОЛП/ППТ – объем левого предсердия/площадь поверхности тела, СДЛА – систолическое давление легочной артерии, МРТ – магнитно-резонансная томография.

Note: OR – odds ratio; CI – confidence interval; AF – atrial fibrillation; LAD – left atrial diameter; LAVI – left atrial volume index; PASP – pulmonary artery systolic pressure; CMR – cardiac magnetic resonance.

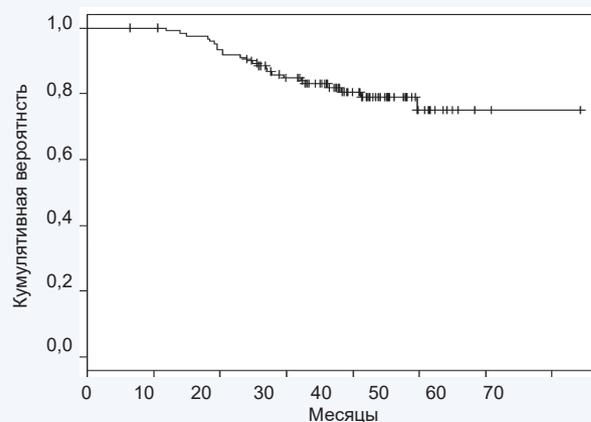


Рис. 1. Кривая бессобытийной выживаемости у пациентов с прогрессированием хронической сердечной недостаточности
 Fig. 1. Event-free survival curve in patients with chronic heart failure progression

В качестве нового маркера, направленного на выявление пациентов с риском неблагоприятных событий, был проанализирован показатель объема фиброза миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием.

С целью оценки способности показателя объема фиброза миокарда стратифицировать риск неблагоприятных событий был определен уровень объема фиброза, ассоциированного с неблагоприятным событием, который составил 20% на основе определения максимальной ранговой статистики [7].

Бессобытийная выживаемость по кривой Каплана – Майера показала статистически значимые различия в группах с объемом фиброза менее 20% и более 20% (log-rank, $p < 0,001$; рис. 2) и составила 95,2 (95% ДИ: 89,9–100) и 32,1% (95% ДИ: 17,9–57,4) соответственно.

Таблица 3. Многофакторный анализ риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности

Table 3. Multivariate analysis of risk of chronic heart failure progression

Факторы Factors	ОР (95% ДИ)	p
Возраст >50 лет Age >50 years	5,9 (2,3–15,1)	<0,001
Наличие ФП AF	5,6 (2,2–14,2)	<0,001
% объема фиброза по данным МРТ ≥ 20 % of myocardial fibrosis according to CMR ≥ 20	23,3 (7,3–74,8)	<0,001

Примечание: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ФП – фибрилляция предсердий, МРТ – магнитно-резонансная томография.

Note: OR – odds ratio; CI – confidence interval; AF – atrial fibrillation; CMR – cardiac magnetic resonance.

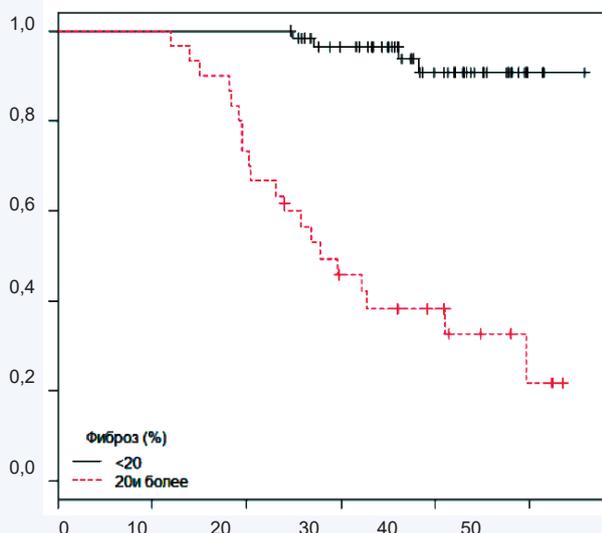


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость пациентов с различным уровнем фиброза ($\geq 20\%$ и $< 20\%$)

Fig. 2. Event-free survival of patients with different levels of fibrosis ($\geq 20\%$ and $< 20\%$)

Все показатели, которые были статистически значимы в однофакторном регрессионном анализе, были включены в многофакторный анализ, определены их пороговые значения (табл. 3).

При многофакторном анализе независимыми факторами, связанными с прогрессированием ХСН и госпитализацией, являлись следующие характеристики: возраст > 50 лет (ОР 5,9; 95% ДИ: 2,3–15,1; $p < 0,001$), наличие эпизодов ФП (ОР 5,6; 95% ДИ: 2,2–4,2; $p < 0,001$) и процент объема фиброза миокарда по данным МРТ 20% (ОР 23,3; 95% ДИ: 7,3–74,8; $p < 0,001$).

Таким образом, по итогам многофакторного анализа идентифицирована группа пациентов с ГКМП, потенциально имеющих риск прогрессирования ХСН, потребовавшей госпитализации, при наличии возраста > 50 лет, эпизодов ФП и процента объема фиброза миокарда $\geq 20\%$.

Заключение

Прогрессирование симптомов ХСН по-прежнему является серьезным осложнением, определяющим исход при ГКМП. В последних Рекомендациях ESC 2014 г. разработан алгоритм оценки риска ВСС, однако нет рекомендаций для оценки риска других тяжелых для ГКМП осложнений, таких как прогрессирование ХСН.

Необходимо обратить внимание, что в большинстве случаев у пациентов с ГКМП с наличием симптомов выраженной ХСН ФВ ЛЖ остается сохраненной, что требует поиска новых диагностических подходов в оценке систолической функции миокарда. На сегодняшний день проведено небольшое количество исследований относительно прогностической ценности показателя процента объема фиброза у пациентов с ГКМП, при этом анализировались небольшие выборки пациентов, обсуждались различные пороговые значения этого показателя для прогнозирования исходов заболевания [6]. В настоящем исследовании в когорте из 124 пациентов показано, что у пациентов с ГКМП пороговое значение показателя процента объема фиброза $\geq 20\%$ является дополнительным независимым предиктором неблагоприятных событий, таких как прогрессирование ХСН до III ФК СН по NYHA с необходимостью госпитализации. Результаты многофакторного анализа выявили ассоциацию степени объема фиброза $\geq 20\%$ (ОР 23,3; 95% ДИ: 7,3–74,8; $p < 0,001$), наличия эпизодов ФП (ОР 5,6; 95% ДИ: 2,2–14,2; $p < 0,001$) и возраста > 50 лет (ОР 5,9; 95% ДИ: 2,3–15,1; $p < 0,001$) с риском прогрессирования ХСН до III ФК по NYHA.

Таким образом, в данном исследовании в когорте пациентов с ГКМП было показано, что значение показателя объема фиброза миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием может предоставлять ценную информацию, которая позволяет предсказать развитие неблагоприятных событий у пациентов с ГКМП и идентифицировать группу пациентов высокого риска сердечно-сосудистых событий, связанных с прогрессированием ХСН.

Литература / References

- Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of Hypertrophic Cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2014;35(39):2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284.
- Olivetto I., Cecchi F., Poggesi C., Yacoub M.H. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. *Circ. Heart Fail.* 2012;5:535–546. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967026.

- Fernandez A., Vigiiano C.A., Casabe J.H., Diez M., Favaloro L.E., Guevara E. et al. Comparison of prevalence, clinical course, and pathological findings of left ventricular systolic impairment versus normal systolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2011;108(4):548–555. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.03.083.
- Harris K.M., Spirito P., Maron M.S., Zenovich A.G., Formisano F., Lesser J.R. et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2006;114:216–225. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583500.
- Rowin E.J., Maron B.J., Kiernan M.S., Casey S.A., Feldman D.S., Hryniewicz K.M. et al. Advanced heart failure with preserved systolic function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy; under-recognized subset of candidates for heart transplant. *Circ. Heart Fail.* 2014;7:967–975. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001435.
- Doesch C., Tülümen E., Akin I., Rudic B., Kuschyk J., El-Batrawy I. et al. Incremental benefit of late gadolinium cardiac magnetic resonance imaging for risk stratification in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Sci. Rep.* 2017;7:6336–6345. DOI: 10.1038/s41598-017-06533-0.
- Lausen B., Hothorn T., Bretz F., Schmacher M. Assessment of optimally selected prognostic factors. *Biometrical Journal.* 2004;46(3):364–374. DOI: 10.1002/bimj.200310030.
- Andersen P.K., Gill R.D. Cox's regression model for counting processes, a large sample study. *Annals of Statistics.* 1982;10(4):1100–1120. DOI: 10.1214/aos/1176345976.

Информация о вкладе авторов

Комиссарова С.М. – постановка целей и задач исследования, анализ результатов, формулировка выводов.

Захарова Е.Ю. – набор клинического материала, динамическое наблюдение за пациентами, статистическая обработка материала.

Ринейская Н.М. – оформление статьи.

Гайдель И.К. – проведение МРТ-исследования сердца.

Information on author contributions

Komissarova S.M. – setting research goals and objectives, analyzing results, and drawing conclusions.

Zakharova E.Y. – setting of clinical material, dynamic observation of patients, statistical processing of the material.

Rineiska N.M. – preparation of the manuscript.

Haidel I.K. – conducting cardiac MR studies.

Сведения об авторах

Комиссарова Светлана Михайловна, д-р мед. наук, доцент, главный научный сотрудник, лаборатория хронической сердечной недостаточности, Республиканский научно-практический центр «Кардиология». ORCID 0000-0001-9917-5932.

E-mail: kom_svet@mail.ru.

Захарова Елена Юрьевна, врач, 2-е кардиохирургическое отделение, Республиканский научно-практический центр «Кардиология». ORCID 0000-0002-2849-6963.

E-mail: e.zakharova1984@gmail.com.

Ринейская Надежда Михайловна, младший научный сотрудник, лаборатория хронической сердечной недостаточности, Республиканский научно-практический центр «Кардиология». ORCID 0000-0002-1986-1367.

E-mail: nadya.rin@gmail.com.

Гайдель Ирина Казимировна, врач-рентгенолог (врач МРТ, врач КТ), заведующий рентгеновским отделением, Республиканский научно-практический центр «Кардиология». ORCID 0000-0001-5946-0309.

E-mail: irena.heidel@gmail.com.

Information about the authors

Svetlana M. Komissarova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Chief Researcher, Chronic Heart Failure Department, Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”. ORCID 0000-0001-9917-5932.

E-mail: kom_svet@mail.ru.

Elena Y. Zakharova, Physician, 2-nd Cardiac Surgery Department, Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”. ORCID 0000-0002-2849-6963.

E-mail: e.zakharova1984@gmail.com.

Nadiia M. Rineiska, Junior Research Scientist, Chronic Heart Failure Department, Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”. ORCID 0000-0002-1986-1367.

E-mail: nadya.rin@gmail.com.

Irina K. Haidel, Radiologist, Head of the X-Ray Department, Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”. ORCID 0000-0001-5946-0309.

E-mail: irena.heidel@gmail.com.

 **Nadiia M. Rineiska**, e-mail: nadya.rin@gmail.com.

 **Ринейская Надежда Михайловна**, e-mail: nadya.rin@gmail.com.

Received April 06, 2020

Поступила 06.04.2020

Особенности формирования хронической сердечной недостаточности у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий в зависимости от фенотипа почечной дисфункции

Е.А. Полянская, Н.А. Козиолова

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации,
614990, Российская Федерация, Пермский край, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Аннотация

Цель: изучить особенности формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) в зависимости от фенотипа ренальной дисфункции.

Материал и методы. В исследование включены 60 пациентов с персистирующей формой ФП и ХСН. Для диагностики ХСН проводили эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, определяли концентрацию NT-proBNP и sST2 в сыворотке крови. Фильтрационную функцию почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации СКФ, рассчитанной на основе креатинина и цистатина С; нарушения функции канальцев – по концентрации NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) в плазме. Были выделены три фенотипа почечного повреждения. В 1-ю группу вошли 14 (23,3%) человек с изолированной канальцевой дисфункцией, оцененной по NGAL, во 2-ю группу – 14 (23,3%) пациентов с изолированной клубочковой дисфункцией, оцененной по СКФ (СКD-EPI_{cre}), в 3-ю группу – 32 (53,3%) больных с сочетанием канальцевой и клубочковой дисфункции.

Результаты. У 36,7% больных во 2-й и 3-й группах значение СКФ (СКD-EPI_{cre}) было ниже 60 мл/мин/1,73 м². Концентрация цистатина С статистически значимо отличалась между группами и была максимальной в 3-й группе. СКФ (СКD-EPI_{cre}) ниже 60 мл/мин/1,73 м² была выявлена у 76,7% больных всех групп. СКФ (СКD-EPI_{cre}) статистически значимо отличалась между группами и была минимальной в 3-й группе. При сравнении сывороточного креатинина и цистатина С в 1-й группе у 8 (57,1%) больных выявлена «скрытая» клубочковая дисфункция, которая определяется только по концентрации цистатина С. Отмечена взаимосвязь между уровнем диастолического артериального давления (ДАД) и NGAL ($r = 0,44$; $p < 0,05$). Установлены корреляции между показателями диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и показателями фильтрационной функции и канальцевого аппарата почек: между E/e' и концентрацией NGAL ($r = 0,31$; $p < 0,05$) и E/e' и концентрацией цистатина С ($r = 0,30$; $p < 0,05$); между E/A и концентрацией NGAL ($r = -0,36$; $p < 0,05$) и septal e' и концентрацией цистатина С ($r = -0,30$; $p < 0,05$). Выявлена взаимосвязь между концентрацией NGAL и sST2 ($r = 0,44$; $p < 0,05$), а также между концентрацией цистатина С и TIMP-1 ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

Заключение. Использование цистатина С в крови для оценки фильтрационной функции почек позволяет выявить «скрытую» клубочковую дисфункцию, неопределяемую по СКФ (СКD-EPI_{cre}), в 57,1% случаев у больных ХСН и персистирующей формой ФП. У больных персистирующей формой ФП формируется ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) независимо от фенотипа почечной дисфункции. Степень тяжести как нарушений клубочковой фильтрации, так и канальцевого аппарата почек взаимосвязана с выраженностью диастолической дисфункции. В отличие от клинических показателей и концентрации NT-proBNP в крови sST2 позволяет выявить различия по степени тяжести ХСН у больных персистирующей формой ФП в зависимости от фенотипа ренальной дисфункции: минимальная выраженность – при клубочковой, максимальная – при сочетанной дисфункции. Клубочковая дисфункция у больных ХСН и персистирующей формой ФП ассоциирована с нарушениями процесса коллагенообразования и активацией TIMP-1.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность, клубочковая дисфункция, канальцевая дисфункция, фибрилляция предсердий.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование финансировалось из собственных средств авторов.

Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 13 от 21.12.2016 г.).
Для цитирования:	Полянская Е.А., Козиолова Н.А. Особенности формирования хронической сердечной недостаточности у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий в зависимости от фенотипа почечной дисфункции. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):81–88. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-81-88 .

Peculiarities of chronic heart failure formation in patients with persistent atrial fibrillation depending on the renal dysfunction phenotype

Elena A. Polyanskaya, Natalya A. Koziolova

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner,
26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the features of chronic heart failure (CHF) formation in patients with persistent atrial fibrillation (AF) depending on the phenotype of renal dysfunction.

Material and Methods. The study included 60 patients with persistent AF and CHF. To diagnose CHF, echocardiography study was performed and the concentrations of NT-pRoBNP and sST2 in the blood serum were determined. Renal filtration function was assessed by glomerular filtration rate (GFR) calculated based on creatinine and cystatin C. Plasma NGAL concentration was determined to assess tubular dysfunction. Three phenotypes of renal damage were identified. Group 1 included 14 individuals (23.3%) with isolated tubular dysfunction assessed by NGAL; group 2 included 14 patients (23.3%) with isolated glomerular dysfunction assessed by GFR (CKD-EPIcys); group 3 comprised 32 patients (53.3%) with a combination of tubular and glomerular dysfunction.

Results. The GFR value (CKD-EPIcre) below 60 mL/min/1.73 m² was found in 36.7% of patients from groups 2 and 3. The concentration of cystatin C significantly differed between groups and was the highest in group 3. The value of GFR (CKD-EPIcys) below 60 mL/min/1.73 m² was detected in 76.7% of patients from all groups. The value of GFR (CKD-EPIcys) significantly differed between groups and was the lowest in group 3. When comparing serum creatinine and cystatin C in group 1, eight patients (57.1%) showed latent glomerular dysfunction, which manifested only in the concentration of cystatin C. A relationship was found between the level of DBP and NGAL ($r = 0.44$; $p < 0.05$). The correlations were identified between the parameters of left ventricular (LV) diastolic function and indicators of filtration function and tubular apparatus of the kidneys, namely: between E/e' and NGAL concentration ($r = 0.31$; $p < 0.05$); between E/e' and cystatin C concentration ($r = 0.30$; $p < 0.05$); between E/A and NGAL concentration ($r = -0.36$; $p < 0.05$); and between septal e' and cystatin C concentration ($r = -0.30$; $p < 0.05$). Relationships were found between the concentrations of NGAL and sST2 ($r = 0.44$; $p < 0.05$) and between the concentrations of cystatin C and TIMP-1 ($r = 0.39$; $p < 0.05$).

Conclusion. The use of blood cystatin C to assess kidney filtration function allowed to detect latent glomerular dysfunction in 57.1% of patients with heart failure and persistent AF, which could not be determined by GFR (CKD-EPIcre). Patients with persistent AF developed CHF with preserved LV EF regardless of the phenotype of renal dysfunction. The severities of glomerular filtration and kidney tubular apparatus abnormalities correlated with the severity of diastolic dysfunction. Unlike clinical indicators and blood concentration of NT-proBNP, sST2 levels allowed to detect the differences in heart failure severity in patients with persistent AF depending on the phenotype of renal dysfunction: the lowest severity was observed in the presence of glomerular dysfunction; the highest severity was found in the presence of combined dysfunction. Glomerular dysfunction in patients with CHF and persistent AF was associated with the impaired collagen formation and TIMP-1 activation.

Keywords:	chronic heart failure, glomerular dysfunction, tubular dysfunction, atrial fibrillation.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest. The study was funded from the authors own funds.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of "Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner" (protocol No. 13 from 21.12.2016).
For citation:	Polyanskaya E.A., Koziołova N.A. Peculiarities of chronic heart failure formation in patients with persistent atrial fibrillation depending on the renal dysfunction phenotype. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):81–88. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-81-88 .

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая болезнь почек (ХБП) представляют распространенную клиническую ассоциацию в современной кардиологической практике. Многочисленные клинические исследования и регистры декларируют частоту встречаемости этой триады до 50% у пациентов с ХСН [1]. Взаимное неблагоприятное влияние этих патологий на течение ХСН и прогноз не вызывает сомнений.

Одним из дискуссионных вопросов при такой полиморбидности остается корректность диагностики ХСН. Ряд авторов отмечают, что не N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), а N-терминальный фрагмент предшественника предсердного натрийуретического пептида (NT-proANP) значительно повышается у больных ФП за счет значительного миокардиального стресса в предсердиях [2]. Более того, исследователи продемонстрировали, что концентрация NT-proANP повышается не у всех больных с ФП, а нарастает от одного фенотипа к другому: минимальная – у больных с пароксизмальной формой ФП без увеличения диаметра левого предсердия (ЛП), далее – при персистирующей форме ФП без увеличения размера ЛП, затем – при пароксизмальной и персистирующей формах ФП с увеличением размера ЛП. Следовательно, натрийуретические пептиды показывают различную чувствительность в зависимости от фенотипа ФП [2].

Известно также, что при персистирующей форме ФП у большинства больных будет регистрироваться ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), при которой концентрация NT-proBNP может не превышать референсных значений [3]. Поэтому для более точного определения наличия ХСН в условиях полиморбидности в ряде исследований предлагается оценивать концентрацию растворимого стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2). Его основными преимуществами являются независимость от фильтрационной способности почек, а также повышение концентрации при нормальных значениях NT-proBNP [4].

Взаимосвязь ХСН с развитием или прогрессированием ХБП доказана и не вызывает сомнений. Так, быстрое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), составляющее более 5 мл/мин/1,73 м² в течение года, у пациентов с ХСН происходит в три раза чаще, чем у больных без признаков недостаточности кровообращения [5]. Отмечается, что у 60% пациентов, госпитализированных по поводу ФП, СКФ находится в пределах нормальных значений (>60 мл/мин/1,73 м²). При этом почти у 30% таких больных к повторному эпизоду госпитализации по поводу ФП СКФ снижается ниже 60 мл/мин/1,73 м² [6]. ХБП, в свою очередь, является сильным и независимым предиктором рецидивов пароксизмов ФП даже после проведения катетерных абляций у пациентов с пароксиз-

мальной и персистирующей формами ФП [7]. В условиях полиморбидности в ряде исследований для оценки фильтрационной функции почек показана целесообразность применения не сывороточного креатинина, а цистатина С, в том числе для расчета СКФ с его включением [8]. Преимуществом цистатина С является независимость его концентрации от индекса массы тела, возраста больного, наличия коморбидной патологии и других факторов.

Нарушение функций канальцевого аппарата почек не является диагностическим критерием ХБП, методы их определения требуют валидации. В качестве маркеров канальцевых нарушений в исследованиях использовались NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2), KIM-1 (Kidney Injury Molecule 1), β 2-микроглобулин и другие. Увеличение концентрации NGAL в крови как ранний маркер повреждения канальцев описано в литературе и при декомпенсации ХСН [9] и стабильной ХСН [10]. Исследование O. Argan и соавт. показало, что наличие постоянной формы ФП у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ характеризуется почечной дисфункцией с увеличением концентрации NGAL в крови и является независимым фактором неблагоприятного клинического исхода [11]. Более того, NGAL в сочетании с повышенной концентрацией матриксных металлопротеиназ в крови является предиктором рецидивов пароксизмов ФП после электрической кардиоверсии у тучных больных [12].

Приведенные выше аргументы определили цель настоящего исследования: изучить особенности формирования ХСН у больных персистирующей формой ФП в зависимости от фенотипа ренальной дисфункции.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В течение года в кардиологическом отделении обследованы 165 пациентов, госпитализированных с пароксизмом ФП. Всем пациентам проводилось одномоментное клиническое обследование на следующие сутки после восстановления синусного ритма медикаментозной кардиоверсией. В соответствии с критериями включения и исключения в исследование были отобраны 60 пациентов с персистирующей формой ФП и ХСН. Критериями включения являлись: неклапанный генез персистирующей ФП, выявленной по данным анамнеза, записям в амбулаторной карте и подтвержденной по электрокардиограмме (ЭКГ) покоя или по суточному мониторингу ЭКГ длительностью более 30 с, при длительности пароксизма более 7 дней, купирующегося медикаментозной

кардиоверсией. Критериями невключения в исследование были: наличие острых сердечно-сосудистых событий давностью менее 3 мес.; впервые выявленная пароксизмальная, длительно персистирующая и перманентная формы ФП; синдром слабости синусового узла; имплантация искусственного водителя ритма; выполнение радиочастотной абляции в анамнезе; протезы клапанов; тяжелые заболевания печени; нарушения функции щитовидной железы; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию пациентом информированного согласия.

Для диагностики ХСН и ее функционального класса (ФК) рассчитывали баллы шкалы оценки клинического состояния (ШОКС в модификации В.Ю. Мареева), проводили тест 6-минутной ходьбы и эхокардиографию (ЭхоКГ), определяли концентрацию NT-proBNP и sST2 в сыворотке крови.

ЭхоКГ выполнялась с помощью ультразвукового сканера Samsung Accuvix A30 (Южная Корея) в соответствии с рекомендациями Американского и Европейского обществ ЭхоКГ. Сохраненной считали ФВ ЛЖ, рассчитанную по методу Simpson, при показателе 50% и более. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному диастолическому току крови и тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана. Определяли также индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), индексированный объем левого предсердия (ИОЛП). Критериями гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) считали ИММЛЖ > 115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин, либо >50 г/м у мужчин и >47 г/м у женщин. ИОЛП, превышающий 34 мл/м², рассматривали как структурное изменение сердца.

Концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с использованием реактивов Biomedica Group (Австрия). Концентрацию NT-proBNP в сыворотке более 125,0 пг/мл рассматривали как диагностический критерий ХСН.

Концентрацию sST2 определяли в сыворотке крови с использованием реактива Critical Diagnostics (США) методом ИФА. Референсные значения sST2 составили 1,75–34,3 нг/мл.

Для оценки фильтрационной функции почек определяли сывороточный креатинин с расчетом СКФ по формуле CKD-EPIcre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), концентрацию цистатина С в сыворотке крови оценивали методом ИФА с применением реактива BioVendor (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с расчетом СКФ (СКD-EPIcys). Референсные значения цистатина С составили 1043,1 ± 107,5 нг/мл. За клубочковую дисфункцию было принято увеличение концентрации цистатина С выше референсных значений и/или снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

Для определения нарушения функции канальцев определяли концентрацию NGAL в плазме крови методом ИФА с применением реактива BioVendor (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Референсными значениями NGAL считали 0,9–4,5 нг/мл. За канальцевую дисфункцию было принято увеличение концентрации NGAL выше референсных значений.

Для оценки состояния коллагенового матрикса и выработки процессов коллагенообразования в тканях выполнено определение концентрации тканевого инги-

битора матриксных металлопротеиназ 1-го типа (TIMP-1) в сыворотке крови методом ИФА с помощью реактива Aviscera Bioscience (США) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Референсные значения TIMP-1 составляли 111–138 нг/мл.

В соответствии с целью исследования были выделены три фенотипа почечного повреждения у больных ХСН и ФП. В 1-ю группу вошли 14 (23,3%) человек с изолированной канальцевой дисфункцией, оцененной по NGAL, во 2-ю группу – 14 (23,3%) пациентов с изолированной клубочковой дисфункцией, оцененной по СКФ (СКD-EPIcre), в 3-ю группу – 32 (53,3%) больных с сочетанием канальцевой и клубочковой дисфункции.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. Проверку нормальности распределения признаков в группах проводили с использованием критериев Шапиро – Уилка. Большинство показателей в работе не имели нормального распределения. Для количественных признаков производили расчет средних арифметических значений и среднеквадратических отклонений при нормальном распределении ($M \pm SD$), при отсутствии нормального распределения рассчитывали медианные значения с интерквартильным размахом – $Me [Q_1; Q_3]$. Для качественных признаков рассчитывали абсолютную частоту проявления признака (число обследованных) и частоту проявления признака в процентах (%). При сравнении количественных показателей трех групп использовали критерий Краскела – Уоллиса. Качественные показатели сравнивали с применением критерия χ^2 . Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. За критический уровень значимости в исследовании принимали уровень $p = 0,05$.

Результаты

Средний возраст больных составил 67,3 ± 11,4 лет; среди обследованных было 39 женщин (65,0%) и 21 мужчина (35,0%). Длительность ФП в среднем составила 1,75 [0,10; 5,0] лет, частота пароксизмов в год – 3,0 [1,0; 6,0]. Средняя длительность ХСН на момент обследования составляла 10,0 [5,0; 17,5] лет, средний ФК ХСН – 2,7 [2,0; 3,0], средний балл ШОКС – 7,0 ± 1,8. У всех больных была сохраненная ФВ ЛЖ – 60,5 [57,5; 65,0]%. Средняя концентрация NT-proBNP у пациентов, включенных в исследование, составила 192,2 [128,5; 267,4] пг/мл, sST2 – 44,0 [34,0; 60,0] нг/мл, TIMP-1 – 165,5 [154,5; 176,0] нг/мл. У всех больных была гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца.

В таблице 1 представлена клинико-демографическая характеристика исследуемой когорты пациентов.

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по возрасту, полу, структуре и частоте встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска, сопутствующей патологии и медикаментозной терапии, выполненным чрескожным коронарным вмешательствам и коронарным шунтированиям.

Состояние функции почек по группам обследуемых представлено в таблице 2.

Концентрация сывороточного креатинина, СКФ (СКD-EPIcre) статистически значимо не отличалась между группами. Лишь у 36,7% больных во 2-й и 3-й группах значение СКФ (СКD-EPIcre) было ниже 60 мл/мин/1,73 м².

При этом концентрация цистатина С была выше ре-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп в зависимости от фенотипа ренальной дисфункции ($n = 60$)

Table 1. Clinical and demographic characteristics depending on the renal dysfunction phenotype ($n = 60$)

Показатели Parameters	1-я группа (канальцевая дисфункция) Group 1 (tubular dysfunction) $n = 14$	2-я группа (клубочковая дисфункция) Group 2 (glomerular dysfunction) $n = 14$	3-я группа (сочетание клубочковой и канальцевой дисфункции) Group 3 (combination of tubular and glomerular dysfunction) $n = 32$	p
Возраст, лет Age, years	67,6 ± 15,8	66,5 ± 6,2	67,7 ± 11,3	0,597
Женщины, абс./% Female, abs/%	8/57,1	6/42,9	20/62,5	0,493
Мужчины, абс./% Male, abs/%	6/42,9	8/57,1	12/37,5	0,420
Антиагреганты, абс./% Antiaggregants, abs/%	6/42,9	4/28,6	15/46,9	0,508
Антикоагулянты, абс./% Anticoagulants, abs/%	2/14,3	0/0	8/25,0	0,107
иАПФ/сартаны, абс./% ACEi/ARA, abs/%	14/100	14/100	32/100	0,404
БАБ, абс./% BB, abs/%	6/42,9	5/35,7	18/56,3	0,394
Статины, абс./% Statins, abs/%	0/0	0/0	3/9,4	0,251
АМКР, абс./% MCRA, abs/%	0/0	0/0	2/6,3	0,404
БКК, абс./% CCB, abs/%	0/0	3/21,4	4/12,5	0,205
Нитраты, абс./% Nitrates, abs/%	4/28,6	2/14,3	4/12,5	0,390
Петлевые диуретики, абс./% Loop diuretics, abs/%	0/0	0/0	4/12,5	0,153
Антиаритмики, абс./% Antiarrhythmic agents, abs/%	4/28,6	2/14,3	7/21,9	0,656
Сердечные гликозиды, абс./% Cardiac glycosides, abs/%	0/0	0/0	2/6,3	0,404

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину, БАБ – бета-адреноблокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БКК – блокаторы кальциевых каналов.

Abbreviations: ACEi – angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARA – angiotensin receptors antagonists, BB – beta-blockers, MCRA – mineral corticoid receptor antagonists, CCB – calcium channel blockers.

Таблица 2. Характеристика функционального состояния почек в зависимости от фенотипа ренальной дисфункции ($n = 60$)

Table 2. Characteristics of kidney functional state depending on the renal dysfunction phenotype ($n = 60$)

Показатели Parameters	1-я группа (канальцевая дисфункция) Group 1 (tubular dysfunction) $n = 14$	2-я группа (клубочковая дисфункция) Group 2 (glomerular dysfunction) $n = 14$	3-я группа (сочетание клубочковой и канальцевой дисфункции) Group 3 (combination of tubular and glomerular dysfunction) $n = 32$	p
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, umol/L	92,0 [69,9; 96,0]	95,3 [70,9; 97,8]	77,2 [62,7; 98,7]	0,333
СКФ (CKD-EPIcre), мл/мин/1,73 м ² GFR(CKD_EPIcre), mL/min/1.73 sq.m	73,0 [41,7; 68,2]	78,0 [53,5; 92,2]	74,6 [49,5; 89,9]	0,635
Цистатин С, нг/мл CystatinC, ng/mL	1236,0 [1075,0; 1420,0]	1963,0 [1279,0; 2201,0]	2761,5 [1878,0; 2920,0]	< 0,001
СКФ (CKD-EPIcys), мл/мин/1,73 м ² GFR(CKD_EPIcys), mL/min/1.73 sq.m	60,0 [60,0; 66,0]	47,0 [29,9; 58,0]	33,5 [29,0; 40,0]	< 0,001
NGAL, нг/мл NGAL, ng/mL	10,0 [9,0; 11,0]	4,0 [4,0; 4,0]	11,0 [9,0; 18,0]	< 0,001

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPIcre – креатинин-содержащая формула, CKD-EPIcys – цистатин С-содержащая формула, NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.

Abbreviations: GFR – glomerular filtration rate, CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPIcre – creatinine-based GFR, CKD-EPIcys – cystatin C-based GFR, NGAL – Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin.

ференсных значений у 93,3% больных из всех групп и составила 1915,0 [1032,0; 2716,0] нг/мл. Концентрация цистатина С статистически значимо отличалась между группами и была максимальной в 3-й группе. СКФ (СКД-EPICys) ниже 60 мл/мин/1,73 м² была рассчитана у 76,7% больных всех групп и составила в среднем 39,5 [30,0; 58,0] мл/мин/1,73 м². СКФ (СКД-EPICys) статистически значимо отличалась между группами и была минимальной в 3-й группе. При сравнении сывороточного креатинина и цистатина С в 1-й группе у 8 (57,1%) больных выявлена «скрытая» клубочковая дисфункция,

которая определялась только по концентрации цистатина С. Средняя концентрация NGAL составила 10,0 [7,0; 11,0] нг/мл.

В таблице 3 представлена сравнительная оценка показателей, характеризующих наличие и тяжесть ХСН, по группам обследуемых.

Выявлены статистически значимые различия между группами по частоте сердечных сокращений (ЧСС) и ДАД во время пароксизма, показателям диастолической функции ЛЖ (E/A, septal e', E/e'), sST2 и TIMP-1.

При проведении корреляционного анализа определе-

Таблица 3. Сравнительная оценка показателей, характеризующих наличие и тяжесть хронической сердечной недостаточности, в зависимости от фенотипа ренальной дисфункции по группам обследуемых (n = 60)

Table 3. Comparative assessment of parameters characterizing the presence and severity of heart failure depending on the renal dysfunction phenotype in groups of subjects (n = 60)

Показатели Parameters	1-я группа (канальцевая дисфункция) Group 1 (tubular dysfunction) n = 14	2-я группа (клубочковая дисфункция) Group 2 (glomerular dysfunction) n = 14	3-я группа (сочетание клубочковой и канальцевой дисфункции) Group 3 (combination of tubular and glomerular dysfunction) n = 32	p
ХСН ФК FC CHF	3,1 [2,2; 3,4]	3,2 [2,4; 3,2]	3,2 [2,5; 3,3]	0,659
ШОКС, баллы RSCS, score	7,3 ± 1,2	7,5 ± 1,8	7,8 ± 2,0	0,345
Тест 6-минутной ходьбы, м 6-min walking test, m	308,5 ± 47,2	322,6 ± 36,1	297,4 ± 52,0	0,278
ЧСС во время пароксизма, уд./мин HR at time of paroxysm, bpm	120 [108; 155]	100 [55; 124]	118 [94; 127]	0,008
САД во время пароксизма, мм рт. ст. SBP at time of paroxysm, mmHg	140 [100; 160]	125 [110; 130]	130 [120; 140]	0,107
ДАД во время пароксизма, мм рт. ст. DBP at time of paroxysm, mmHg	90 [80; 95]	75 [70; 80]	80 [80; 80]	0,004
ИММЛЖ, г/м ² LV MMI, g/m ²	105 [90; 178]	117 [100; 128]	119 [100; 136]	0,597
ММЛЖ, г/л LV MM, g/L	49 [42; 64]	53 [39; 71]	57 [44; 75]	0,234
ИОЛП, мл/м ² LA VI, mL/m ²	36 [30; 44]	37 [27; 48]	38 [33; 52]	0,302
ФВ ЛЖ, % LV EF, %	59,3 [54,8; 63,2]	60,5 [59,1; 69,4]	63,0 [56,5; 65,1]	0,225
E/A	0,9 [0,6; 1,1]	1,1 [1,0; 1,5]	0,7 [0,6; 1,1]	0,016
septale e', м/с septal e', m/sec	8,2 [6,1; 9,3]	6,5 [5,2; 7,4]	7,3 [5,0; 7,1]	0,012
laterale e', м/с lateral e', m/sec	9,1 [7,2; 10,4]	8,4 [7,1; 8,2]	9,0 [7,5; 10,3]	0,195
E/e'	15,0 [9,1; 15,6]	15,1 [15,0; 16,1]	15,5 [9,2; 15,2]	0,007
sST-2, нг/мл sST2, ng/mL	43,4 [33,8; 45,3]	36,4 [30,1; 42,6]	49,2 [33,0; 142,5]	0,016
NT-proBNP, пг/мл NT-proBNP, pg/mL	192,2 [128,6; 319,0]	223,0 [178,6; 267,4]	192,2 [122,8; 238,3]	0,437
TIMP-1, нг/мл TIMP-1, ng/mL	153,8 [131,2; 158,4]	163,5 [153,2; 170,7]	172,4 [168,5; 179,1]	<0,001

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, sST2 – растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, TIMP-1 – тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ.

Abbreviations: CHF – chronic heart failure, FC – functional class, HR – heart rate, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, LV MMI – left ventricle myocardial mass index, LA VI – left atrial volume index, LV EF – left ventricular ejection fraction, sST2 – soluble interleukin-33 receptor, NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide, TIMP-1 – tissue inhibitor of metalloproteinases.

на статистически значимая прямая средней силы взаимосвязь между уровнем ДАД и NGAL ($r = 0,44$; $p < 0,05$). Установлены корреляции между показателями диастолической функции ЛЖ и показателями, характеризующими

состояние фильтрационной функции и канальцевого аппарата почек: прямые умеренной силы взаимосвязи между E/e' и концентрацией NGAL ($r = 0,31$; $p < 0,05$) и E/e' и концентрацией цистатина С ($r = 0,30$; $p < 0,05$), обратные

умеренной силы взаимосвязи между E/A и концентрацией NGAL ($r = -0,36$; $p < 0,05$) и septal e' и концентрацией цистатина С ($r = -0,30$; $p < 0,05$). Выявлена прямая сильная взаимосвязь между концентрацией NGAL и sST2 ($r = 0,44$; $p < 0,05$), а также прямая умеренной силы взаимосвязь между концентрацией цистатина С и TIMP-1 ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Доля пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ в сочетании с персистирующей ФП без снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в данном исследовании составила менее 25%, что существенно ниже частоты встречаемости СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в других научных работах, в которых данный показатель составляет 55–60% [7]. В представленном исследовании это связано с тем, что для оценки фильтрационной функции почек использовались не только сывороточный креатинин и рассчитывалась СКФ, основанная на его определении, но и более ранний маркер клубочковой дисфункции – цистатин С в крови, а также на его основе рассчитывалась СКФ. Обращает на себя внимание тот факт, что при оценке СКФ, рассчитанной по формуле с включением концентрации креатинина, доля пациентов без снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² превысила 60%. Данное расхождение иллюстрирует необходимость пересмотра традиционных подходов к выбору методов оценки фильтрационной функции почек, особенно в условиях кардио-ренальной коморбидности. Использование цистатина С у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями имеет ряд преимуществ. Цистатин С – ингибитор цистеиновых протеаз, синтезируется и поступает в кровь с относительно постоянной скоростью, на 99% фильтруется клубочками, не секретрируется и не реабсорбируется канальцами. Данная белковая субстанция участвует в процессе коллагенообразования и ремоделирования сердечно-сосудистого контура. Так, А. Huerta и соавт. продемонстрировали, что концентрация TIMP-1 увеличивалась в супернатанте фибробластов, подвергшихся воздействию цистатина С [13]. Было доказано, что избыток цистатина С может способствовать развитию и прогрессированию диастолической дисфункции у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, стимулируя фиброз миокарда через накопление TIMP-1. При этом отмечается, что цистатин С оказывает влияние на неблагоприятное ремоделирование миокарда независимо от СКФ [13]. Ряд исследований подтверждают гипотезу о том, что цистатин С вносит вклад в развитие ФП у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в основном за счет влияния на геометрию ЛП [14]. По некоторым данным этот эффект ассоциирован с женским полом [15], что косвенно подтверждается и нашим исследованием, включившим 65% женщин.

Результаты нашего исследования доказывают целесообразность определения функции тубулярного аппарата нефрона при ХСН и ФП даже при отсутствии нарушения клубочковой функции. В настоящее время в литературе представлены единичные исследования с включением большого числа пациентов, которые бы убедительно продемонстрировали влияние NGAL на развитие и прогрессирование ХСН. Однако в эксперименте роль NGAL в нейрогуморальном каскаде ХСН определена довольно точно. Так, F.Z. Marques и соавт.

продемонстрировали *in vitro* и *in vivo* роль NGAL в патогенезе развития концентрической ГЛЖ, характеризующейся провоспалительной экспрессией и экспрессией геномных детерминант, обозначив прямое воздействие липокалина-2 на гипертрофию и гиперплазию миокардиоцитов и подтвердив важное значение NGAL в онтогенезе гипертрофии миокарда и развитии сердечной недостаточности [16]. Позднее эти данные были подтверждены I.Y. Kim и соавт., заключившими, что концентрация NGAL в плазме была независимым предиктором ГЛЖ и диастолической дисфункции у пациентов с ХБП высоких градаций [17].

В настоящем исследовании нами были получены результаты, подтверждающие взаимосвязь диастолической дисфункции ЛЖ с концентрацией NGAL и цистатина С в крови.

Большой интерес представляет выявленная взаимосвязь NGAL и sST2, маркера, дополнительно использованного нами в качестве раннего и более точного диагностического признака ХСН. sST2 в ряде литературных источников рассматривается как независимый от функционального состояния почек маркер сердечной недостаточности, причем его диагностическая ценность велика как в отношении ХСН с сохраненной, так и сниженной ФВ ЛЖ [18]. Описана его независимая, ввиду экстракардиального происхождения, роль в активации провоспалительного механизма при формировании эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса в условиях коморбидности [19]. Имеются данные о том, что концентрация sST2 коррелирует с выраженностью ГЛЖ и геометрией ЛП [20]. Результаты нашего исследования, продемонстрировавшие наличие взаимосвязи между sST2 и NGAL, могут свидетельствовать о том, что концентрация sST2 не зависит только от клубочковой функции нефрона, но взаимосвязана с тубулярными изменениями. Данных для интерпретации этой находки в настоящее время недостаточно. В ряде исследований выявлена ассоциация NGAL и провоспалительного цитокинового комплекса [21], что, вероятно, и объединяет sST2 и NGAL в единый патогенетический механизм.

Заключение

Использование цистатина С в крови для оценки фильтрационной функции почек позволяет выявить «скрытую» клубочковую дисфункцию, неопределяемую по СКФ (СКD-EPIcre), в 57,1% случаев у больных ХСН и персистирующей формой ФП. У больных персистирующей формой ФП формируется ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ независимо от фенотипа почечной дисфункции. Степень тяжести как нарушений клубочковой фильтрации, так и канальцевого аппарата почек взаимосвязана с выраженностью диастолической дисфункции. В отличие от клинических показателей и концентрации NT-proBNP в крови sST2 позволяет выявить различия по степени тяжести ХСН у больных персистирующей формой ФП в зависимости от фенотипа ренальной дисфункции: минимальная выраженность при клубочковой, максимальная – при сочетанной дисфункции. Клубочковая дисфункция у больных ХСН и персистирующей формой ФП ассоциирована с нарушениями процесса коллагенообразования и активацией TIMP-1.

Литература / References

1. Moe G. Heart failure with multiple comorbidities. *Curr. Opin. Cardiol.* 2016;31(2):209–216. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000257.
2. Buttner P., Schumacher K., Dinov B., Zeynalova S., Sommer P., Bollmann A. et al. Role of NT-proANP and NT-proBNP in patients with atrial fibrillation: Association with atrial fibrillation progression phenotypes. *Heart Rhythm.* 2018;15(8):1132–1137. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.03.021.
3. Kang S.H., Park J.J., Choi D.J., Yoon C.H., Ohl Y., Kang S.M. et al.; KorHF Registry. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart.* 2015;101(23):1881–1888. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307782.
4. Villacorta H., Maisel A.S. Soluble ST2 testing: A promising biomarker in the management of heart failure. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016;106(2):145–152. DOI: 10.5935/abc.20150151.
5. George L.K., Koshy S.K.G., Molnar M.Z., Thomas F., Lu J.L., Kallantar-Zadeh K. et al. Heart failure increases the risk of adverse renal outcomes in patients with normal kidney function. *Circ. Heart Fail.* 2017;10(8):e003825. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003825.
6. Hu L., Xiong Q., Chen Z., Fu L., Hu J., Chen Q. et al. Factors associated with a large decline in renal function or progression to renal insufficiency in hospitalized atrial fibrillation patients with early-stage CKD. *Int. Heart J.* 2020;61(2):239–248. DOI: 10.1536/ihj.19-205.
7. Мелехов А.В., Дадашова Э.Ф., Никитин И.Г. Нарушение функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий: практические аспекты. *Кардиология.* 2018;58(1):4–11. DOI: 10.18087/cardio.2427.
8. Melekhov A.V., Dadashova E.F., Nikitin I.G. Impaired kidney function in patients with atrial fibrillation: Practical aspects. *Kardiologija.* 2018;58(1):4–11 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2427.
9. Hart L.A., Anderson G.D. Methods of estimating kidney function for drug dosing in special populations. *Clin. Pharmacokinet.* 2018;57(8):943–976. DOI: 10.1007/s40262-018-0628-7.
10. Насонова С.Н., Жиров И.В., Ледякова М.В., Шарф Т.В., Босых Е.Г., Масенко В.П. и др. Ранняя диагностика острого повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив.* 2019;91(4):67–73.
11. Nasonova S.N., Zhiron I.V., Ledyakhova M.V., Sharf T.V., Bosykh E.G., Masenko V.P. et al. Early diagnosis of acute renal injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure. *Therapeutic Archive.* 2019;91(4):67–73 (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000168.
12. Savic-Radojevic A., Pljesa-Ercegovic M., Matic M., Simic D., Radovanovic S., Simic T. et al. Novel biomarkers of heart failure. *Adv. Clin. Chem.* 2016;79:93–152. DOI: 10.1016/bs.acc.2016.09.002.
13. Argan O., Ural D., Kozdag G., Sahin T., Bozyel S., Aktas M. et al. Associations between neutrophil gelatinase associated lipocalin, neutrophil-to-lymphocyte ratio, atrial fibrillation and renal dysfunction in chronic heart failure. *Med. Sci. Monit.* 2016;22:4765–4772. DOI: 10.12659/msm.898608.
14. Mlodawska E., Tomaszuk-Kazberuk A., Lopatowska P., Waszkiewicz E., Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J. et al. Matrix metalloproteinase neutrophil gelatinase-associated lipocalin complex predicts atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion in obese patients. *Cardiorenal Med.* 2017;7(1):11–20. DOI: 10.1159/000448225.
15. Huerta A., Lopez B., Ravassa S., San Jose G., Querejeta R., Belouquia O. et al. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: Potential role of altered collagen metabolism. *J. Hypertens.* 2016;34(1):130–138. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000757.
16. Sakuragi S., Ichikawa K., Yamada M., Tanimoto M., Miki T., Otsuka H. et al. Serum cystatin C level is associated with left atrial enlargement, left ventricular hypertrophy and impaired left ventricular relaxation in patients with stage 2 or 3 chronic kidney disease. *Int. J. Cardiol.* 2015;190:287–292.
17. Peters S.A.E., Woodward M. Established and novel risk factors for atrial fibrillation in women compared with men. *Heart.* 2019;105(3):226–234. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313630.
18. Marques F.Z., Prestes P.R., Byars S.G., Ritchie S.C., Würtz P., Patel S.K. et al. Experimental and human evidence for lipocalin-2 (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin [NGAL]) in the development of cardiac hypertrophy and heart failure. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(6):e005971. DOI: 10.1161/JAHA.117.005971.
19. Kim I.Y., Kim J.H., Kim M.J., Lee D.W., Hwang C.G., Han M. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205848. DOI: 10.1371/journal.pone.0205848.
20. Najjar E., Faxén U.L., Hage C., Donal E., Daubert J.C., Linde C. et al. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Scandinavian Cardiovascular Journal.* 2019;53(1):21–27. DOI: 10.1080/14017431.2019.1583363.
21. AbouEzzeddine O.F., McKie P.M., Dunlay S.M., Stevens S.R., Felker M.G., Borlaug B.A. et al. Soluble ST2 in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6:e004382. DOI: 10.1161/JAHA.116.004382.
22. Plawewski M., Morena M., Kuster N., Chenine L., Leray-Moragues H., Jover B. et al. sST2 as a new biomarker of chronic kidney disease-induced cardiac remodeling: Impact on risk prediction. *Mediators of Inflammation.* 2018;2018:3952526. DOI: 10.1155/2018/3952526.
23. Satirapoj B. Tubulointerstitial biomarkers for diabetic nephropathy. *J. Diabetes Res.* 2018;2018:2852398. DOI: 10.1155/2018/2852398.

Информация о вкладе авторов

Полянская Е.А., Козиолова Н.А. предложили концепцию исследования и разработали его протокол, организовали сбор данных, сформировали выборку пациентов, анализировали и интерпретировали данные, написали рукопись.

Козиолова Н.А. провела оценку уровня NT-proBNP, sST2 и участвовала в обсуждении результатов.

Полянская Е.А. проводила исследование клинического статуса пациентов и оценку почечной дисфункции.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Полянская Елена Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3694-3647.

E-mail: eapolyanskaya@gmail.com.

Козиолова Наталья Андреевна, д-р мед наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7003-5186.

E-mail: nakoziolova@mail.ru.

Полянская Елена Александровна, e-mail: eapolyanskaya@gmail.com.

Information on author contributions

Polyanskaya E.A. and Koziolova N.A. proposed a research concept, developed study protocol, and organized data collection.

Koziolova N.A. performed the assessment of NT-proBNP and sST2 levels and contributed to the discussion of results.

Polyanskaya E.A. evaluated clinical status of patients and assessed renal dysfunction.

Polyanskaya E.A. and Koziolova N.A. formed a sample of patients, analyzed and interpreted data, and wrote the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Elena A. Polyanskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases No. 2, Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University. ORCID 0000-0002-3694-3647.

E-mail: eapolyanskaya@gmail.com.

Natalya A. Koziolova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases No. 2, Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University. ORCID 0000-0001-7003-5186.

E-mail: nakoziolova@mail.ru.

Elena A. Polyanskaya, e-mail: eapolyanskaya@gmail.com.

Received April 16, 2020

Поступила 16.04.2020

Клиническое значение и перспективы использования ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии

Е.В. Гракова¹, К.В. Копьева¹, А.Т. Тепляков¹, А.В. Сваровская¹,
М.В. Солдатенко¹, О.Н. Огуркова¹, О.Э. Астафурова², А.А. Гарганеева¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,

634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель: изучить роль растворимого ST2 (sST2) в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) и смертельных исходов у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в течение 18 [12,5; 35,5] мес. наблюдения.

Материал и методы. Обследованы 48 больных ХСН ишемического генеза (93,7% мужчин) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 43,5 [34,5; 63,5]%, средний возраст – 65,5 [57; 69] лет. Концентрации sST2 и N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. В зависимости от медианы исходного уровня sST2 больные ретроспективно разделены на 2 группы: 1-я группа включала пациентов с уровнем sST2 < 31,5 нг/мл ($n = 22$); 2-я группа – с уровнем sST2 $\geq 31,5$ нг/мл ($n = 26$). У пациентов 1-й группы уровень sST2 составлял 27,27 [23,94; 29,23] нг/мл, что на 33,9% превышало ($p < 0,0000001$) его содержание у пациентов 2-й группы – 41,28 [34,86; 50,17] нг/мл. В 1-й группе неблагоприятные СССР зарегистрированы в 9 (40,9%), а во 2-й – в 17 (65,4%) случаях ($p = 0,025$). По данным ROC-анализа установлено, что уровни ST2 $\geq 33,53$ нг/мл (чувствительность – 78,9%, специфичность – 62,2%, AUC – 0,719; 95% доверительный интервал – CI: 0,562–0,845; $p = 0,0059$) могут рассматриваться в качестве биомаркера, позволяющего с высокой степенью вероятности прогнозировать неблагоприятное течение ишемической ХСН в течение 18 [12,5; 35,5] мес. проспективного наблюдения.

Заключение. Уровень sST2 можно рассматривать в качестве неинвазивного маркера, который в дополнение к традиционным факторам риска (ФР) с высокой точностью позволяет прогнозировать риск декомпенсации ХСН и развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, включая смерть от сердечно-сосудистых причин.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность, прогнозирование, растворимый ST2, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, смертность.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 93 от 25 мая 2012 г.).
Для цитирования:	Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Сваровская А.В., Солдатенко М.В., Огуркова О.Н., Астафурова О.Э., Гарганеева А.А. Клиническое значение и перспективы использования ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):89–97. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-89-97 .

Clinical significance and prospects of using ST2 in ischemic heart failure patients

Elena V. Grakova¹, Kristina V. Kopeva¹, Alexander T. Teplyakov¹,
Alla V. Svarovskaya¹, Oksana N. Ogurkova¹, Mikhail V. Soldatenko¹,
Olesya E. Astafurova², Alla A. Garganeeva¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Objective: The objective of this study is to assess the role of soluble ST2 (sST2) in developing adverse cardiovascular events (ACE) and fatal outcomes in patients with chronic heart failure (HF) during 18 [12.5; 35.5]-month follow-up period.

Results. Depending on the median of baseline sST2 levels, all patients were retrospectively divided into two groups: group 1 enrolled patients with sST2 levels < 31.5 ng/mL ($n = 22$); and group 2 comprised patients with sST2 levels ≥ 31.5 ng/mL ($n = 26$). In group 1, the sST2 levels were 27.27 [23.94; 29.23] ng/mL, which was 33.9% higher ($p < 0.0000001$) than in group 2 (41.28 [34.86; 50.17] ng/mL). ACEs were registered in 9 cases (40.9%) in group 1 and in 17 cases (65.4%) in group 2 ($p = 0.025$). Based on ROC-analysis, baseline ST2 levels ≥ 33.53 ng/mL were considered a biomarker to predict an unfavorable course of ischemic heart failure during 18 [12.5; 35.5] months of follow-up period with sensitivity of 78.9% and specificity of 62.2% (AUC 0.719; 95% CI 0.562–0.845; $p = 0.0059$).

Conclusion. The baseline sST2 levels may be considered a non-invasive biomarker allowing to predict the development of adverse cardiovascular events (ACE) and fatal outcomes in patients with chronic heart failure (HF) during 18 [12.5; 35.5] months of follow-up in addition to traditional risk factors.

Keywords:	chronic heart failure, prognosis, soluble ST2, adverse cardiovascular events, mortality.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (protocol No. 93 from 25.05.2012).
For citation:	Grakova E.V., Kopeva K.V., Teplyakov A.T., Svarovskaya A.V., Ogurkova O.N., Soldatenko M.V., Astafurova O.E., Garganeeva A.A. Clinical significance and prospects of using ST2 in ischemic heart failure patients. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):89–97. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-89-97 .

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы по-прежнему лидируют среди причин смертности и утраты трудоспособности во всем мире. По оценке Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. от сердечно-сосудистых заболеваний умерли 17,9 млн человек, и ожидается, что к 2030 г. это число возрастет до 25 млн [1].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важнейшей клинической проблемой современной кардиологии, что связано с ее широкой повсеместной распространенностью, низким качеством жизни, неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью [2]. При этом экономические затраты на лечение указанной когорты больных насчитывают миллиарды долларов в год, а высокая потребность в повторных госпитализациях

вследствие декомпенсации ХСН в значительной степени увеличивает данные затраты [3].

Необходимость ранней персонализированной диагностики и оптимизации тактики лечения больных ХСН стала очевидной после завершения исследования ЭПОХА, результаты которого показали, что распространенность данной патологии среди населения достигает 7% (7,9 млн). При этом клинически выраженная сердечная недостаточность СН (II–III функциональный класс (ФК)) диагностируется у 4,5%, а терминальная (IV ФК) – у 2,1% населения [4].

Однако установленные факторы риска (ФР), такие как фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ФК, коморбидная патология и оптимизация лечения, не полностью объясняют характер и тяжесть течения

СН [5]. Определение биомаркеров, отражающих различные патофизиологические процессы за границами установленных ФР, позволит выявить пациентов с высоким риском неблагоприятного течения сердечно-сосудистых заболеваний [6]. В последние годы исследования сфокусировались на изучении прогностической роли биомаркера ST2 (Suppression of tumorigenicity 2) – члена семейства рецепторов интерлейкина-1, который выполняет роль в регуляции как иммунного, так и противовоспалительного ответов, имея 2 изоформы: циркулирующую в кровотоке (sST2) и мембраносвязанную форму рецептора [7].

Цель данного исследования: изучение роли sST2 в прогнозировании развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) и смертельных исходов у больных ХСН ишемической этиологии в течение 18 [12,5; 35,5] мес. наблюдения.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ кардиологии, ТНИМЦ (протокол № 93 от 25 мая 2012 г.). Все больные, включенные в исследование, дали письменное информированное согласие на участие.

Критерий включения: компенсированная ХСН ишемического генеза на фоне оптимальной медикаментозной терапии. Критерии исключения: 1) артериальная гипертензия >180/110 мм рт. ст.; 2) систолическая гипотония <80 мм рт. ст.; 3) атриовентрикулярная (AV) блокада

3-й степени; синдром слабости синусового узла; 4) тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) с высокой легочной гипертензией; 5) менее 6 мес. после острых коронарных событий и инсульта; 6) декомпенсированный сахарный диабет 2-го типа; 7) тяжелое течение бронхиальной астмы, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); 8) печеночная или почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (СКД-EPI) <30 мл/мин/1,73 м³); 9) поражения клапанного аппарата с формированием недостаточности митрального, трикуспидального или аортального клапанов 3-й степени и выше.

Обследованы 48 пациентов с ХСН и ишемической болезнью сердца (ИБС) (93,7% мужчин) с ФВ ЛЖ 43,5 [34,5; 63,5]%, средний возраст – 65,5 [57; 69] лет (табл. 1). В зависимости от медианы исходного уровня sST2 больные ретроспективно разделены на 2 группы: в 1-ю группу включены больные (n = 22) с уровнем sST2 < 31,5 нг/мл; во 2-ю группу (n = 26) – пациенты с sST2 > 31,5 нг/мл. На момент включения в исследование группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам.

Сывороточные уровни sST2 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с применением набора фирмы Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay (США). Сывороточные уровни N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) оценивали методом ELISA с использованием набора Biomedica (Австрия).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент включения в исследование, абс. (%)

Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of patients, abs. (%)

Показатели Characteristics	1-я группа, sST2 < 31,5 нг/мл Group 1, sST2 < 31.5 ng/mL	2-я группа, sST2 ≥ 31,5 нг/мл Group 2, sST2 ≥ 31.5 ng/mL	p-value
Возраст, лет Age, years	67 [57; 71]	63 [53; 67]	0,084
Мужчины/женщины Men/Women	21 (95,5)/1 (4,5)	24 (92,3)/2 (6,7)	0,653
СН ФК 1–2 AP FC 1–2	9 (40,1)	9 (34,6)	0,710
СН ФК 3–4 AP FC 3–4	13 (59,1)	17 (65,4)	0,822
I–II ФК (по NYHA) FC I–II (NYHA)	11 (50,0)	11 (42,3)	0,790
III ФК (по NYHA) FC III (NYHA)	6 (27,3)	14 (53,8)	0,624
Постинфарктный кардиосклероз Prior myocardial infarction	15 (68,2)	16 (61,5)	0,609
Q-ИМ в анамнезе Prior Q wave myocardial infarction	10 (45,5)	12 (46,2)	0,540
Постинфарктная аневризма ЛЖ Postinfarction LV aneurysm	3 (13,6)	3 (11,5)	0,648
Реваскуляризация миокарда в анамнезе Prior myocardial revascularization	12 (54,5)	16 (61,5)	0,616
ЖЭС IVV градации по Low VE IV-V of Low gradation	4 (18,2)	5 (19,2)	0,766
Гипертоническая болезнь Hypertension	21 (95,5)	23 (88,5)	0,382
Нарушение толерантности к глюкозе Impaired glucose tolerance	3 (13,6)	3 (11,5)	0,827
Сахарный диабет 2-го типа Type 2 diabetes mellitus	2 (9,1)	4 (15,4)	0,511
ЧСС, уд./мин Heart rate, bpm	68 [64; 78]	68 [62,0; 80,0]	0,766
Курение Current smokers	6 (27,3)	9 (34,6)	0,459
Отягощенный семейный анамнез Heredity	9 (40,9)	13 (50,0)	0,528

Примечание: ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ЛЖ – левый желудочек, СН – стенокардия напряжения, ФК – функциональный класс, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Note: VE – ventricular extrasystole; LV – left ventricle; AP – angina pectoris; FC – functional class, heart rate – heart rate.

Пациенты наблюдались в течение 18 [12,5; 35,5] мес. Критериями неблагоприятного течения ХСН являлись смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, коронарная реваскуляризация (хирургическая, эндоваскулярная) в связи с рестенозом первично имплантированного стента или прогрессированием коронарного атеросклероза, рецидивы стенокардии, прогрессирование ХСН (на 1 и более ФК по NYHA по результатам теста 6-минутной ходьбы), желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) IV–V градации по Lowp, развитие фибрилляции предсердий.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых количественных переменных использовали критерий Манна – Уитни, для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона. Количественные данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного интервала (Q75 – 25-й и 75-й процентиля). Для анализа качественных признаков использовали таблицы сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона. Качественные данные представляли в виде процентов и абсолютных значений. Для определения «точки отсечения» – cut off уровней sST2 в качестве предиктора неблагоприятных ССС приме-

няли ROC-анализ с расчетом AUC (площади под кривой). Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, производили расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (CI). Критический уровень значимости p -value для всех процедур анализа принимали равным 0,05.

Результаты

Установлено, что на момент включения в исследование у больных 1-й группы уровень sST2 составлял 27,27 [23,94; 29,23] нг/мл, что на 33,9% превышало ($p < 0,0000001$) его содержание у пациентов 2-й группы – 41,28 [34,86; 50,17] нг/мл. Лабораторная характеристика больных представлена в таблице 2. Группы были сопоставимы по основным лабораторным показателям.

Терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование, соответствовала современным рекомендациям [8], а по частоте использования групп лекарственных препаратов для лечения ИБС с ХСН группы также были сопоставимы (табл. 3).

По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) в 1-й группе ФВ ЛЖ составила 49 [34; 61]%, а во 2-й – 41 [35; 64]% ($p = 0,943$). По основным ЭхоКГ-характеристикам группы не различались (табл. 4).

Таблица 2. Лабораторная характеристика пациентов на момент включения в исследование, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Table 2. Baseline laboratory characteristics of patients, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатели Characteristics	1-я группа, sST2 < 31,5 нг/мл Group 1, sST2 < 31.5 ng/mL	2-я группа, sST2 ≥ 31,5 нг/мл Group, 2 sST2 ≥ 31.5 ng/mL	p Mann – Whitney U Test
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,9 [5,3; 6,4]	5,7 [5,3; 6,2]	0,959
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	4,2 [3,9; 5,1]	4,6 [3,7; 5,6]	0,563
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1,2 [1,0; 1,5]	1,5 [1,1; 2,2]	0,192
ЛПНП, ммоль/л Low density lipoproteins, mmol/L	2,3 [2,0; 2,8]	2,5 [1,8; 3,48]	0,623
ЛПВП, ммоль/л High density lipoproteins, mmol/L	1,1 [1,1; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]	0,850
Креатинин, ммоль/л Creatinine, mmol/L	96,0 [79,0; 103,0]	91,5 [83,0; 99,0]	0,850
СКФ, мл/мин/1,73 м ² eGFR, mL/min/m ²	72,0 [65,5; 80,0]	74,4 [60,0; 92,0]	0,644
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	3,7 [3,5; 4,1]	3,7 [3,3; 4,0]	0,401
Растворимый ST2, нг/мл Soluble ST2, ng/mL	27,27 [23,94; 29,23]	41,28 [34,86; 50,17]	< 0,00001
NT-proBNP, пг/мл NT-proBNP, pg/mL	76,71 [63,17; 119,41]	105,68 [51,79; 423,66]	0,358

Примечание: NT-proBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического пептида, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СКФ (СКД-EPI) – скорость клубочковой фильтрации.

Note: NT-proBNP – N-terminal fragment of the natriuretic peptide; eGFR (CKD-EPI) – glomerular filtration rate.

Таблица 3. Анализ терапии пациентов на момент включения в исследование, абс, %

Table 3. Analysis of patient therapy at the time of inclusion in the study, abs. (%)

Показатели Characteristics	1-я группа, sST2 < 31,5 нг/мл Group 1, sST2 < 31.5 ng/mL	2-я группа, sST2 ≥ 31,5 нг/мл Group 2, sST2 ≥ 31.5 ng/mL	p -value
В-блокаторы Beta-blockers	12 (54,5)	13 (50,5)	0,753
иАПФ ACE inhibitors	16 (72,7)	13 (50,0)	0,108
Блокаторы рецепторов ангиотензина II Angiotensin II Receptor Blockers	2 (9,1)	4 (15,4)	0,511

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатели Characteristics	1-я группа, sST2 < 31,5 нг/мл Group 1, sST2 < 31,5 ng/mL	2-я группа, sST2 ≥ 31,5 нг/мл Group 2, sST2 ≥ 31,5 ng/mL	p-value
Статины Statins	16 (72,7)	16 (61,5)	0,425
Диуретики Diuretics	7 (31,8)	10 (38,5)	0,631
Антагонисты минералокортикоидов Mineralocorticoid antagonists	3 (13,6)	6 (23,1)	0,403
Антагонисты кальциевых рецепторов Calcium receptor antagonists	5 (22,7)	3 (11,5)	0,300
Антиаритмики Antiarrhythmics	2 (9,1)	5 (19,2)	0,321
Сердечные гликозиды Cardiac Glycosides	1 (4,5)	4 (15,4)	0,220

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Note: ACE – angiotensin converting enzyme inhibitors.

Таблица 4. Анализ структурно-функционального состояния левого желудочка

Table 4. Analysis of the structural and functional state of the left ventricle

Показатели Characteristics	1-я группа, sST2 < 31,5 нг/мл Group 1, sST2 < 31,5 ng/mL	2-я группа, sST2 ≥ 31,5 нг/мл Group 2, sST2 ≥ 31,5 ng/mL	Δ, %	p Mann – Whitney U Test
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	49 [34; 61]	41 [35; 64]	-16,3	0,943
ЛП, мм LA, mm	44 [41; 49]	48,5 [43; 54]	+9,3	0,184
КДР, мм EDD, mm	55,75 [51; 62]	54,5 [50,5; 64]	-2,2	0,894
КСР, мм ESD, mm	40,5 [33; 51]	43,5 [33; 54]	+6,9	0,959
КДО, мл EDV, ml	141 [115; 194]	142,5 [117; 208]	+1,0	0,926
КСО, мл ESD, ml	67,5 [43,0; 138,0]	91,5 [43; 139]	+26,2	0,975
МЖП, мм IVS, mm	10,5 [10; 11,5]	11 [10; 12]	-4,5	0,146
ЗСЛЖ, мм LVPV, mm	10,0 [10; 11,5]	10,5 [10; 11]	+4,8	0,271
Пик E, см/с Peak E, cm/sec	67,0 [60; 76]	65,5 [57; 81]	-2,2	0,935
Пик A, см/с Peak A, cm/sec	73,5 [60; 83]	70 [61; 88]	-4,7	0,746
E/A, ед. E/A, unit	0,89 [0,76; 1,06]	1,01 [0,8; 1,19]	+11,9	0,621
ВИР, мс IRT, ms	110 [95; 115]	115 [110; 120]	+4,3	0,532
КДИ, мл/мин EDI, ml/min	70,9 [59,8; 106]	75,6 [59,8; 107,0]	+6,2	0,996
КСИ, мл/мин ESI, mL/min	36,3 [23,3; 66,6]	49,5 [20,9; 66,2]	+26,7	0,726
Ударный объем, мл PV, mL	73 [66,0; 77,0]	72 [60; 78]	-1,4	0,588
ММ ЛЖ, г LVMM, g	219,0 [186; 246]	242 [199; 329]	+9,5	0,254
ИММ ЛЖ, г/м ² LVMMI, g/m ²	113 [100; 134]	113 [99; 171]	0	0,615

Примечание: E/A – отношение ранней (E) фазы заполнения левого желудочка к предсердному (A) компоненту диастолического заполнения левого желудочка, ВИР – время изоволюмического расслабления, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем, ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка, пик E – пик раннего диастолического наполнения, пик A – пик позднего диастолического наполнения.

Note: E/A – ratio of the early (E) phase of left ventricular filling to the atrial (A) component of the left ventricular diastolic filling; IRT – isovolumic relaxation time; LVPV – left ventricular posterior wall; LVMMI – left ventricular myocardial mass index; LVMM – left ventricular myocardial mass; EDD – end-diastolic dimension; ESD – end-systolic dimension; ESV – end-systolic volume; EDV – end-diastolic volume, LVEF – left ventricular ejection fraction; IVS – interventricular septum; peak E – peak of early diastolic filling; peak A – peak late diastolic filling.

В течение 18 мес. проспективного наблюдения среди всех включенных больных ($n = 48$) рецидивы стенокардии возникли у 8 (16,7%) пациентов, повторная реваскуляризация выполнена в 3 (6,2%) случаях, в одном (2,1%) случае диагностирован ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST), прогрессирование ХСН в 5 (10,4%) случаях, развитие фибрилляции предсердий – в 3 (6,2%) случаях, ЖЭС IV–V градации по Lown – в 3 случаях (6,2%), еще в одном (2,1%) случае зафиксировано острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Всего за период наблюдения зарегистрировано 9 (2,8%) смертельных исходов: в 5 (10,4%) случаях – вследствие прогрессирования ХСН, в 2 (4,2%) случаях – по причине развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), еще в одном (2,1%) случае – вследствие внезапной сердечной смерти.

По данным ROC-анализа установлено, что у больных ХСН ишемического генеза «точкой отсечения» – cut off, позволяющей с высокой степенью вероятности прогнозировать неблагоприятное течение ХСН с чувствительностью данного критерия 78,9% при специфичности 62,2%, является концентрация sST2 $\geq 33,53$ нг/мл (AUC – 0,719; 95% CI: 0,562–0,845; $p = 0,0059$), рисунок 1.

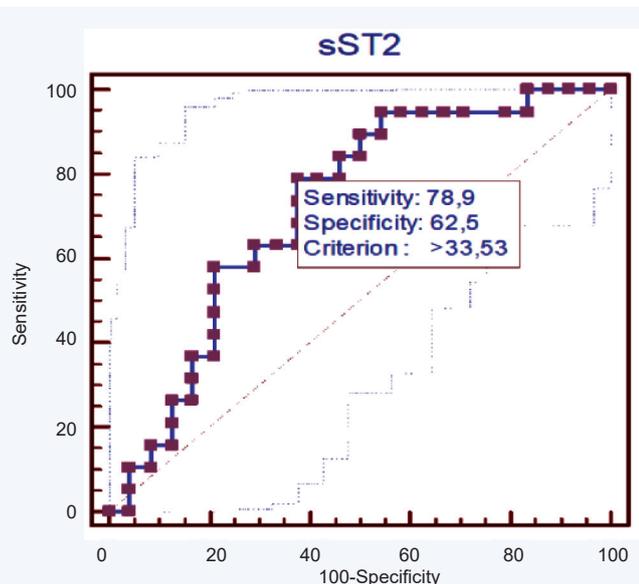


Рис. 1. Чувствительность и специфичность уровней sST2 в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза (ROC-анализ)

Fig. 1. The sensitivity and specificity of sST2 levels in the risk stratification of adverse cardiovascular events in patients with ischemic heart failure (ROC analysis)

По результатам анализа по Каплану – Майеру (рис. 2) выявлено, что частота наступления неблагоприятных ССС в группах значительно различалась ($p = 0,025$). В группе с sST2 < 31,5 нг/мл неблагоприятные ССС зарегистрированы в 9 (40,9%) случаях, а в группе с sST2 > 31,5 нг/мл – в 17 (65,4%) случаях ($p = 0,025$).

С учетом высокого уровня годовой смертности от ХСН даже в условиях лечения в специализированном стационаре [9] нами было оценено прогностическое значение растворимого ST2 (sST2) в развитии сердечно-сосудистой смертности у больных ХСН ишемического генеза. В группе с sST2 < 31,5 нг/мл смертельные исходы зарегистрированы в 3 (13,6%), а в группе с sST2 > 31,5 нг/мл – в 6 (23,7%) случаях ($p = 0,025$).

По данным ROC-анализа установлено, что у больных ХСН ишемического генеза «точкой отсечения» – cut off, позволяющей с высокой степенью вероятности прогнозировать наступление сердечно-сосудистой смерти с чувствительностью данного критерия 77,8% при специфичности 79,4%, является концентрация sST2 $\geq 39,46$ нг/мл (AUC – 0,739; 95% CI: 0,582–0,860; $p = 0,029$), рисунок 3.

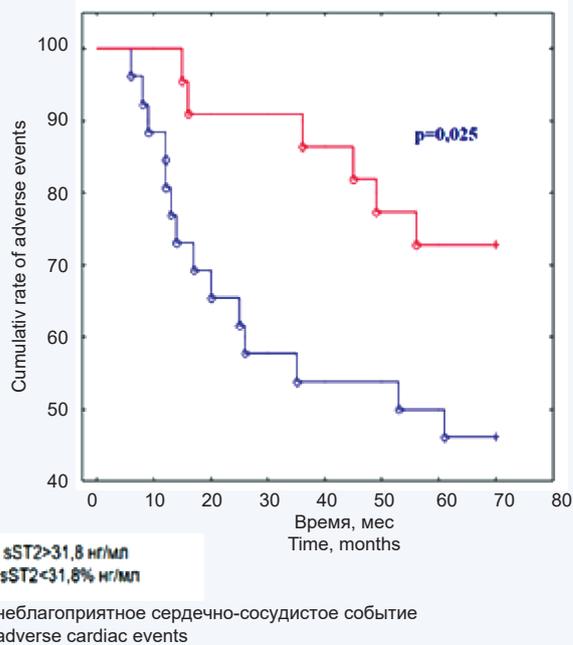


Рис. 2. Кривые Каплана – Майера вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от уровня sST2

Fig. 2. Kaplan – Mayer curves of adverse cardiovascular event development probability depending on the level of sST2

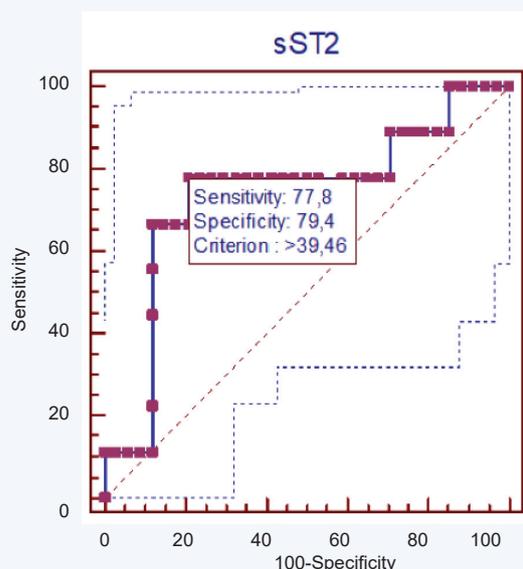


Рис. 3. Чувствительность и специфичность концентрации sST2 в стратификации риска развития смертельных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза (ROC-анализ)

Fig. 3. The sensitivity and specificity of sST2 levels in the risk stratification of cardiovascular death in patients with ischemic heart failure (ROC analysis)

Обсуждение

На протяжении последних десятилетий сывороточные биомаркеры, отражающие различные патофизиологические пути функционирования организма, активно изучаются в диагностике, оценке эффективности лечения ХСН и прогнозировании неблагоприятных кардиоваскулярных событий. В настоящее время, наряду с уже ставшим «золотым стандартом» NT-proBNP, исследуются новые биомаркеры, которые могут повысить точность прогнозирования неблагоприятного течения СН и смерти от кардиоваскулярных заболеваний [2].

Особый интерес представляют данные по уровням относительно нового биомаркера sST2, лигандом для которого является интерлейкин-33. Согласно результатам крупных многоцентровых исследований, sST2 обладает большей прогностической значимостью в оценке развития сердечно-сосудистой смертности в отличие от уровня NT-proBNP [10].

Прогностическая ценность sST2 как маркера неблагоприятного течения СН со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ) установлена по результатам многих исследований [11–13]. Полученные нами результаты позволяют также отнести sST2 к важным биомаркерам для оценки отдаленных кардиоваскулярных событий у больных ишемической ХСН, вне зависимости от ФВ ЛЖ, в дополнение к традиционным ФР.

В частности, установлено, что у пациентов с исходным уровнем экспрессии sST2 < 31,5 нг/мл неблагоприятные ССС наступали чаще ($p = 0,025$). По данным ROC-анализа, уровни ST2 $\geq 33,53$ нг/мл и более у пациентов с ишемической ХСН с чувствительностью 78,9% при специфичности 62,2% следует рассматривать в качестве маркера неблагоприятных ССС (AUC – 0,719; 95% CI: 0,562–0,845; $p = 0,0059$).

Наши данные не противоречат результатам крупных международных исследований, показавших прогностическую ценность sST2 (PARADIGM-HF, TRIUMF) в развитии смертности от всех причин и повторных госпитализаций по причине декомпенсации ХСН [14, 15]. В одном из мета-анализов показано, что sST2 был связан с увеличением относительного риска смерти в 1,75 раз от всех причин и в 1,79 раз – для сердечно-сосудистой смерти и являлся предиктором внезапной смерти в исследовании амбулаторных пациентов с СНнФВ [16].

С другой стороны, принимая во внимание высокую смертность больных ХСН, важно своевременно выявлять пациентов с риском развития кардиоваскулярной смерти. Современная терапия является затратной, поэтому поиск более информативных и менее дорогих диагностических тестов становится необходимым для оптимизации тактики лечения. В связи с этим другой основной задачей нашего исследования являлось изучение прогностической роли sST2 в стратификации риска смертельных исходов у больных ХСН ишемического генеза в течение длительного проспективного наблюдения (18 [12,5; 35,5] мес.). В группе с sST2 < 31,5 нг/мл смертельные исходы были ($p = 0,025$) зарегистрированы в 3 (13,6%) случаях, тогда как в группе с sST2 > 31,5 нг/мл – в 6 (23,7%) случаях. По данным анализа «точкой отсечения» – cut off, характеризующей развитие смертельного исхода с чувствительностью данного критерия 77,8% при специфичности 79,4%, является концентрация sST2 39,46 нг/мл (AUC 0,739, 95% CI: 0,582–0,860; $p = 0,029$).

Таким образом, концентрации sST2 можно рассматривать в качестве неинвазивного маркера, который в дополнение к традиционным ФР с высокой точностью позволяет прогнозировать риск декомпенсации ХСН и развития неблагоприятных ССС, включая сердечно-сосудистую смерть.

Литература

- Литвиненко А.А. Тенденции в заболеваемости населения сердечно-сосудистыми заболеваниями. Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки: сб. статей по материалам LI междунар. студ. науч.-практ. конф. 2016;4(50). URL: [https://sibac.info/archive/nature/4\(50\).pd](https://sibac.info/archive/nature/4(50).pd).
- Хамитова А.Ф., Дождев С.С., Загидуллин Ш.З., Ионин В.А., Гареева Д.Ф., Загидуллин Н.Ш. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):101–107. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107.
- Гарганеева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность – бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(3):8–12. DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-8-12.
- Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S., Flood K.S., Lerman A., Johnson B.D. et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56(11):845–854. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.077.
- Роскоц С.Д., Wang D., Pfeffer M.A., Yusuf S., McMurray J.J., Swedberg K.B. et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2006;27(1):65–75. DOI:10.1093/eurheartj/ehi555.
- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? *Журнал Сердечная недостаточность*. 2000;1(4):135–138.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;1:7–81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
- Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001:24.
- Sabatine M.S., Morrow D.A., Higgins L.J., MacGillivray C., Guo W., Bode C. et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal pro-hormone B-type natriuretic peptide in patients with ST elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(15):1936–1944. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022.
- Broch K., Ueland T., Nymo S.H., Kjekshus J., Hulthe J., Muntendam P. et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischemic etiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2012;14:268–277. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs006.
- Felker G.M., Fiuzat M., Thompson V., Shaw L.K., Neely M.L., Adams K.F. et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ. Heart Fail.* 2013;6(6):1172–1179. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000207.
- Gaggin H.K., Szymonifka J., Bhardwaj A., Belcher A., De Berardinis B., Motiwala S. et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2(1):65–72. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.005.
- O'Meara E., Prescott M.F., Rouleau J.L., Chiang L.-M., Solomon S.D., Swedberg K. et al. Association between sST2 Levels and Cardiovascular Outcomes and Effect of Sacubitril/Valsartan on sST2 Levels: Results from the PARADIGM-HF Trial. *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22(8):29–30.
- Meijers W.C., de Boer R.A., van Veldhuisen D.J., Jaarsma T., Hille-

ge H.L., Maisel A.S. et al. Biomarkers and low risk in heart failure. Data from COACH and TRIUMPH. *Eur. J. Heart Fail.* 2015;17(12):1271–1282. DOI: 10.1002/ehf.407.

16. Pascual-Figal D.A., Ordoñez-Llanos J., Tornel P.L., Vázquez R., Puig

T., Valdés M. et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54(23):2174–2179. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.041.

References

1. Litvinenko A.A. Trends in population morbidity of cardiovascular diseases. The scientific community of students of the twenty-first century. Natural sciences: a collection of articles on the materials of the LI international student scientific-practical conference. 2016;4(50) (In Russ.). URL: [https://sibac.info/archive/nature/4\(50\).pd](https://sibac.info/archive/nature/4(50).pd).
2. Hamitova A.F., Rain S.S., Zagidullin S.Z., Ionin V.A., Gareeva D.F., Zagidullin N.S. Serum biomarkers in heart failure and cardiovascular mortality prediction. *Arterial Hypertension.* 2018;24(1):101–107 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107.
3. Garganeeva A.A., Bauer V.A., Borel K.N. The pandemic of the XXI century: chronic heart failure is the burden of the modern society. Epidemiology (literature review). *The Siberian Medical Journal.* 2014;29(3):8–12 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-8-12.
4. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(8):7–13 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
5. Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S., Flood K.S., Lerman A., Johnson B.D. et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56(11):845–854. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.077.
6. Pocock S.J., Wang D., Pfeffer M.A., Yusuf S., McMurray J.J., Swedberg K.B. et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2006;27(1):65–75. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi555.
7. Belenkov Yu.N., Ageev F.T., Mareev V.Yu. Neurohormones and cytokines in heart failure: a new theory of the old disease? *Russian Heart Failure Journal.* 2000;1(4):135–138 (In Russ.).
8. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;1:7–81 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.

9. Danielyan M.O. Prognosis and treatment chronic heart failure (during 20 years): Abstr. dis. ... Cand. Med. Sci. Moscow, 2001:24 (In Russ.).
10. Sabatine M.S., Morrow D.A., Higgins L.J., MacGillivray C., Guo W., Bode C. et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal pro-hormone B-type natriuretic peptide in patients with ST elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117(15):1936–1944. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022.
11. Broch K., Ueland T., Nymo S.H., Kjekshus J., Hulthe J., Muntendam P. et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischemic etiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2012;14:268–277. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs006.
12. Felker G.M., Fiuzat M., Thompson V., Shaw L.K., Neely M.L., Adams K.F. et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ. Heart Fail.* 2013;6(6):1172–1179. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000207.
13. Gaggin H.K., Szymonifka J., Bhardwaj A., Belcher A., De Berardinis B., Motiwala S. et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2(1):65–72. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.005.
14. O'Meara E., Prescott M.F., Rouleau J.L., Chiang L.-M., Solomon S.D., Swedberg K. et al. Association between sST2 Levels and Cardiovascular Outcomes and Effect of Sacubitril/Valsartan on sST2 Levels: Results from the PARADIGM-HF Trial. *Journal of Cardiac Failure.* 2016;22(8):29–30.
15. Meijers W.C., de Boer R.A., van Veldhuisen D.J., Jaarsma T., Hillege H.L., Maisel A.S. et al. Biomarkers and low risk in heart failure. Data from COACH and TRIUMPH. *Eur. J. Heart Fail.* 2015;17(12):1271–1282. DOI: 10.1002/ehf.407.
16. Pascual-Figal D.A., Ordoñez-Llanos J., Tornel P.L., Vázquez R., Puig T., Valdés M. et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54(23):2174–2179. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.041.

Информация о вкладе авторов

Гракова Е.В. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Копьева К.В. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Тепляков А.Т. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сваровская А.В. – анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Огуркова О.Н. – анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Солдатенко М.В. – анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Астафурова О.Э. – анализ и интерпретация данных.

Гарганеева А.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Information on author contributions

Grakova E.V. – the development of concept and design, verification of critical intellectual content, and the final approval of manuscript for publication.

Kopieva K.V. – the development of concept and design, verification of critical intellectual content, and the final approval of manuscript for publication.

Tepliyakov A.T. – the development of concept and design, verification of critical intellectual content, and the final approval of manuscript for publication.

Svarovskaya A.V. – analysis and interpretation of data and the final approval of manuscript for publication.

Ogurkova O.N. – analysis and interpretation of data and the final approval of manuscript for publication.

Soldatenko M.V. – analysis and interpretation of data and the final approval of manuscript for publication.

Astafurova O.E. – analysis and interpretation of data.

Garganeeva A.A. – verification of critical intellectual content and the final approval of manuscript for publication.

Сведения об авторах

Гракова Елена Викторовна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4019-3735.

E-mail: vgelen1970@gmail.com.

Копьева Кристина Васильевна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2285-6438.

E-mail: Kristin-kop@inbox.ru.

Information about the authors

Elena V. Grakova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4019-3735.

E-mail: vgelen1970@gmail.com.

Kristina V. Kopeva, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2285-6438.

E-mail: Kristin-kop@inbox.ru.

Тепляков Александр Трофимович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0721-0038.

E-mail: gev@cardio-tomsk.ru.

Сваровская Алла Владимировна, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-7834-2359.

E-mail: avk@mail.ru.

Огуркова Оксана Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, клиничко-диагностическая лаборатория, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8397-0296.

E-mail: ogurkovaon@mail.ru.

Солдатенко Михаил Владимирович, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение функциональной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9886-0695.

E-mail: able99@mail.ru.

Астафурова Олеся Эдуардовна, студентка 6-го курса, лечебный факультет, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: Kristin-kop@inbox.ru.

Гарганеева Алла Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9488-6900.

E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

 **Гракова Елена Викторовна**, e-mail: vgelen1970@gmail.com.

Alexander T. Teplyakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-0721-0038.

E-mail: gev@cardio-tomsk.ru.

Alla V. Svarovskaya, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-7834-2359.

E-mail: avk@mail.ru.

Oksana N. Ogurkova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Clinical and Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8397-0296.

E-mail: ogurkovaon@mail.ru.

Mikhail V. Soldatenko, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Functional Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9886-0695.

E-mail: able99@mail.ru.

Olesya E. Astafurova, 6-Year Medical Student, Faculty of Medicine, Siberian State Medical University.

E-mail: Kristin-kop@inbox.ru.

Alla A. Garganeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9488-6900.

E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

 **Elena V. Grakova**, e-mail: vgelen1970@gmail.com.

Received March 11, 2020

Поступила 11.03.2020

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-98-105>
УДК 616.12-008.331.1-06: 616.12-008.46-036.12

Риск развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью в зависимости от истинной жесткости артерий

А.И. Чернявина, Н.А. Козиолова

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации,
614990, Российская Федерация, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Аннотация

Цель: определить риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от истинной жесткости артерий.

Материал и методы. В исследование были включены 175 пациентов с ГБ без верифицированного диагноза ХСН. Средний возраст составил $48,5 \pm 6,8$ лет. Пациентам проводились общеклинические обследования, объемная сфигмоплетизмография с оценкой сердечно-лодыжечно-сосудистого индекса (CAVI, Cardio-ankle vascular index), эхокардиография с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), диастолической функции ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ, индексированного объема левого предсердия, определение концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-проBNP) в крови. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от индекса CAVI. Первую группу составил 141 (80,6%) пациент с индексом CAVI < 9, 2-ю группу – 34 (19,4%) пациента с индексом CAVI > 9.

Результаты. У пациентов 1-й группы уровень NT-проBNP составил 0,008 [0,006; 5,770], что было статистически значимо ниже, чем во 2-й группе, где уровень NT-проBNP составил 13,08 [0,01; 350,65] нг/мл ($p = 0,041$). Показатели отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) также были статистически значимыми. Шанс развития ХСН при индексе CAVI > 9 увеличивался почти в 7 раз (ОШ = 6,9; 95% ДИ = 2,8–16,8), а ОР ее развития составлял 4,1 (95% ДИ = 2,2–7,6). Чувствительность и специфичность составили 55,9 и 84,4% соответственно. При проведении корреляционного анализа выявлена прямая, средней степени взаимосвязь между уровнем NT-проBNP и индексом CAVI ($r = 0,35$; $p < 0,05$).

Заключение. Результаты работы свидетельствуют о том, что у больных ГБ риск развития ХСН, определяемый по повышению концентрации NT-проBNP в сыворотке крови, зависит от истинной жесткости артерий. Пациенты с индексом CAVI > 9, отражающим увеличение истинной артериальной жесткости, имеют больший риск развития ХСН, оцениваемый по концентрации NT-проBNP в крови. Оценка влияния артериальной жесткости, регистрируемой в пределах промежуточных значений индекса CAVI, на риск возникновения ХСН требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова:	риск сердечной недостаточности, гипертоническая болезнь, сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование финансировалось из собственных средств авторов.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Пермского краевого клинического госпиталя для ветеранов войн (протокол № 94 от 16.06.2015 г.).
Для цитирования:	Чернявина А.И., Козиолова Н.А. Риск развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью в зависимости от истинной жесткости артерий. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):98–105. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-98-105 .

✉ Чернявина Анна Ивановна, e-mail: anna_chernyavina@list.ru.

The risk of developing chronic heart failure in patients with hypertension depending on the actual arterial stiffness

Anna I. Chernyavina, Natalya A. Koziolova

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner,
26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation

Abstract

Objective. To determine the risk of developing chronic heart failure (CHF) in patients with hypertension (HTN) depending on the actual arterial stiffness.

Material and Methods. The study included 175 patients with HTN without a verified diagnosis of heart failure. The average age was 48.5 ± 6.8 years. Patients underwent general clinical examination, volume sphygmoplethysmography assessments of cardio-ankle vascular index (CAVI), echocardiography study (left ventricular (LV) ejection fraction, LV diastolic function, LV myocardial mass index, indexed LV volume by echocardiography), and tests for serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). Patients were divided into two groups depending on CAVI. Group 1 included 141 (80.6%) patients with $CAVI < 9$; group 2 included 34 (19.4%) patients with $CAVI > 9$.

Results. In patients of group 1, the level of NT-proBNP was 0.008 [0.006; 5.770], which was significantly lower than the corresponding value in group 2, where the level of NT-proBNP was 13.08 [0.01; 350.65] ng/mL ($p = 0.041$). Indicators of odds ratio (OR) and relative risk (RR) were also significant. The chance of developing CHF with $CAVI > 9$ increased by almost 7 times (OR = 6.9; 95% CI = 2.8–16.8), and OR of CHF onset was 4.1 (95% CI = 2.2–7.6). Sensitivity and specificity rates were 55.9% and 84.4%, respectively. Correlation analysis revealed a medium degree of dependence and direct relationships between NT-proBNP level and CAVI values ($r = 0.35$; $p < 0.05$).

Conclusion. Serum level of NT-proBNP depended on the actual arterial stiffness. Patients with $CAVI > 9$ indicative of an increase in true arterial stiffness had a greater risk of developing heart failure assessed based on the level of NT-proBNP in the blood. Further studies are required to assess the effects of arterial stiffness, registered within the intermediate values of CAVI index, on the risk of heart failure onset.

Keywords:	heart failure risk, hypertension, cardio-ankle vascular index.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest. The study was funded from the authors own funds.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. Financial support of the study was provided by the authors alone.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Perm Regional Clinical Hospital for War Veterans (protocol No. 94 from 16.06.2015).
For citation:	Chernyavina A.I., Koziolova N.A. The risk of developing chronic heart failure in patients with hypertension depending on the actual arterial stiffness. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):98–105. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-98-105 .

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) рассматривается как многофакторное заболевание, которое занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистой смертности в мире. Распространенность ХСН в Российской Федерации (РФ), по данным эпидемиологического исследования ЭПОХА, варьирует от 7 до 10%, при этом ее распространенность существенно зависит от критериев постановки диагноза [1]. Одной из основных причин развития ХСН в РФ является гипертоническая болезнь (ГБ). Основными принципами постановки диагноза ХСН являются наличие клинических симптомов и признаков, дисфункции сердца и/или его структурной перестройки, сопровождающееся увеличением натрийуретических пептидов (НУП) в крови. В тех случаях, когда

структурно-функциональная перестройка сердца не сопровождается клиническими проявлениями, речь идет о бессимптомной ХСН. Согласно международным и российским рекомендациям, для скрининга пациентов с целью выявления ХСН необходимо определение, в первую очередь, НУП в крови, увеличение которых выше диагностических значений рассматривается как один из критериев постановки диагноза ХСН [1, 2].

Системе НУП отводят важную роль в патогенезе формирования ХСН и, соответственно, ремоделировании сердечно-сосудистой системы в целом. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его предшественник – N-терминальный фрагмент предшественника BNP (NT-proBNP) – являются маркерами миокардиального стресса, нарастание которого даже в диапазоне нормаль-

ных значений может свидетельствовать о риске развития ХСН.

Известно также, что NT-proBNP является не только диагностическим критерием ХСН и маркером ее тяжести, но и ассоциируется с субклинической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) у бессимптомных лиц [3] и рассматривается как самостоятельный прогностический предиктор [4].

По некоторым данным, на ранних стадиях ГБ у бессимптомных пациентов наблюдается дефицит или снижение уровня BNP, что способствует прогрессированию ГБ и увеличению цифр АД при клиническом измерении [5]. С другой стороны, в последнее время несколько проспективных наблюдательных исследований показали, что незначительное повышение НУП в крови может наблюдаться и в общей популяции. При этом механизмы, лежащие в основе повышения НУП у здоровых субъектов, которые могут быть связаны с риском развития ХСН, изучены недостаточно и носят противоречивый характер [6]. Поэтому проблема влияния НУП на прогрессирование ГБ и формирование ХСН у данной категории является дискуссионной и продолжает активно обсуждаться в научных сообществах.

Таким образом, поиск и определение универсальных и легкодоступных для скрининга предикторов развития ХСН у пациентов с ГБ без клинических признаков и симптомов ХСН являются актуальной задачей для кардиологии.

Артериальная жесткость как критерий поражения артерий при ГБ регламентирован во всех рекомендательных документах на основании больших эпидемиологических и рандомизированных исследований, а также их метаанализов. Кроме того, артериальная жесткость является и доказанным фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Для оценки артериальной жесткости в качестве критерия рекомендован сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI), который не зависит от уровня артериального давления (АД) во время измерений и отражает истинную жесткость артериального русла от аорты до лодыжки [7]. Кроме того, имеются данные о том, что индекс CAVI является самостоятельным предиктором сердечно-сосудистых событий [8]. Поэтому можно предположить, что артериальная жесткость может быть также рассмотрена в качестве предполагаемого фактора риска развития ХСН.

В последнее время в литературе появляются данные о взаимосвязи артериальной жесткости и уровня NT-proBNP [9–13]. Однако большинство исследований касаются либо пациентов с ГБ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) или сахарным диабетом 2-го типа, либо здоровых лиц. Кроме того, для оценки артериальной жесткости в данных работах чаще используются скорость пульсовой волны (СПВ) в плече-лодыжечном сегменте или индекс аугментации [10, 11, 13]. Следовательно, определение значимости истинной артериальной жесткости, определяемой с помощью индекса CAVI у больных ГБ для оценки риска развития ХСН, является актуальной клинической задачей, решение которой может быть использовано для выявления новых факторов риска ранней ХСН, что может обеспечить профилактику ее возникновения и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Цель исследования: определение риска развития ХСН у больных ГБ в зависимости от истинной жесткости артерий.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование были включены 175 пациентов трудоспособного возраста с ГБ, работающих на одном из предприятий г. Перми, в том числе 116 (66,3%) мужчин и 59 (33,7%) женщин. Средний возраст составил $48,5 \pm 6,8$ лет. Средняя длительность ГБ – 5,00 [3; 7] лет. Диагноз ГБ был верифицирован в соответствии с Российскими (2020) и Европейскими рекомендациями по артериальной гипертензии (2018).

В исследование включались пациенты с ГБ любой стадии и степени повышения АД без верифицированного диагноза ХСН. Из исследования исключались пациенты со вторичной артериальной гипертензией (АГ); пациенты, имеющие онкологические и другие заболевания, требующие специфического лечения и наблюдения; пациенты с острыми воспалительными и инфекционными заболеваниями; пациенты с психическими заболеваниями, препятствующими подписанию информированного согласия и адекватному контакту с больным в период обследования. У всех больных ГБ определялись факторы сердечно-сосудистого риска, структура поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [14].

Для оценки структурно-функционального состояния сердца проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) согласно стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом ЭхоКГ, на ультразвуковом сканере Vivid S5 (General Electric, США) с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Симпсона, оценки диастолической функции ЛЖ с определением скоростных показателей трансмитрального диастолического потока и тканевой визуализации движения фиброзного кольца митрального клапана, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), индексированного объема левого предсердия. Сохраненной ФВ ЛЖ считали 50% и более, промежуточной – от 40 до 49%, сниженной – менее 40%. Критериями гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) считали ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² – у женщин, либо >50 г/м у мужчин и >47 г/м у женщин. Индексированный объем левого предсердия, превышающий 34 мл/м², рассматривали как структурное изменение сердца. Для определения истинной жесткости артерий проводили объемную сфигмоплетизмографию на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Аппарат измеряет и автоматически регистрирует АД осциллометрическим методом, имеющим высокую корреляцию с доплеровской методикой измерения; плетизмограммы на четырех конечностях (с помощью манжет); электрокардиографию и фонокардиографию.

Индекс CAVI, отражающий истинную жесткость артериальной стенки, не зависящий от уровня АД и отраженной волны в сосуде между клапаном сердца и голенью, вычисляли автоматически по формуле [15]:

$$\text{CAVI} = a[(2p/\Delta P) \cdot \ln(Ps/Pd) \cdot \text{PWV}^2] + b.$$

где a и b – константы, PWV – скорость пульсовой волны от клапана аорты до лодыжки, Ps – систолическое артериальное давление, Pd – диастолическое артериальное давление, ΔP – пульсовое давление, ρ – плотность крови.

CAVI ниже 8,0 считается нормальным; значение меньше 9,0, но больше (или равное) 8,0 – «пограничным», а значение CAVI больше или равное 9,0 – выше нормы, что свидетельствует о поражении артерий [15].

Для оценки риска развития ХСН всем пациентам определяли концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактива фирмы «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе Expert Plus Microplate Reader (Biochrom, Великобритания). Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови выше 125 пг/мл рассматривалась как показатель, соответствующий одному из диагностических критериев ХСН.

Для оценки фильтрационной функции почек определяли концентрацию сывороточного креатинина методом ИФА, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPIcre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based), концентрацию цистатина С в сыворотке крови методом ИФА с использованием реактива BioVendor (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с расчетом СКФ по формуле CKD-EPIcys (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Cystatin-based). Превышение концентрации цистатина С в сыворотке крови выше 1000 нг/мл расценивали как нарушение фильтрационной функции почек.

Для оценки состояния канальцевого аппарата почек определяли концентрацию NGAL в сыворотке крови методом ИФА с применением реактива BioVendor (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Концентрация NGAL в сыворотке крови, превышающая 2,6 нг/мл, расценивалась как показатель канальцевой дисфункции. Приверженность к лечению оценивали с помощью опросника Мориски – Грина и по дневникам больных [16].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ ; UQ]), для качественных признаков – абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%) или 95% доверительный интервал (ДИ). Для проверки статистических гипотез о виде распределе-

ния применяли критерии Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Распределение большинства признаков не соответствовало закону нормального распределения: для статистического анализа количественных признаков использовали критерий Манна – Уитни. Для количественных показателей при нормальном распределении применяли t -критерий Стьюдента. Для качественных признаков использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия данных при $p < 0,05$. Для изучения взаимосвязи между CAVI и концентрацией NT-proBNP были составлены таблицы сопряженности 2×2 , рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости для них с поправкой Йетса на непрерывность, определены отношение шансов (ОШ), относительный риск (ОР) и 95% ДИ для ОШ и ОР. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена.

Финансирование произведено из собственных средств авторов работы.

Все манипуляции, связанные с разработкой дизайна исследования, получением информированного согласия, забором биологического материала, проведением диагностических тестов, интерпретацией результатов и их статистической обработкой, произведены авторами самостоятельно.

Результаты

С целью оценки риска развития ХСН в зависимости от истинной жесткости артерий все пациенты были разделены на 2 группы. 1-ю группу составил 141 (80,6%) пациент, у которых индекс CAVI был в диапазоне нормальных значений менее 9, 2-ю группу – 34 (19,4%) пациента, у которых индекс CAVI превышал нормальные значения и был более 9. Пациенты в группах статистически значимо не отличались по возрасту, полу, структуре и частоте встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска, частоте и тяжести поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, сопутствующей патологии и медикаментозной терапии (табл. 1). Также пациенты не отличались в группах по уровню систолического и диастолического АД, частоте сердечных сокращений (ЧСС).

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от индекса CAVI ($n = 175$) по группам обследуемых

Table 1. The CAVI-dependent clinical and medical history characterization of patients in groups 1 and 2 ($n = 175$)

Показатели Characteristics	1-я группа – индекс CAVI < 9 ($n = 141$)	2-я группа – индекс CAVI > 9 ($n = 34$)	p
	Group 1 with CAVI < 9 ($n = 141$)	Group 2 with CAVI > 9 ($n = 34$)	
Пол, абс. м/ж Gender, abs. male/female	90/51	26/8	0,162
Возраст, лет Age, years	48,4 \pm 6,6	49,7 \pm 8,3	0,362
Курение, абс./% Smoking, abs./%	30/21,3	12/35,3	0,086
Избыточное употребление соли, абс./% High salt intake, abs./%	69/48,9	15/44,1	0,614
Низкая физическая активность, абс./% Low physical activity, abs./%	122/86,5	28/82,4%	0,533
Стаж ГБ, лет Hypertension duration, years	5,0 [3,0; 7,0]	6,5 [4,0; 7,5]	0,240
ИБС, абс./% CAD, abs./%	34/24,1	8/23,5	0,916

Окончание табл. 1
 End of table 1

Показатели Characteristics	1-я группа – индекс CAVI < 9 (n = 141) Group 1 with CAVI < 9 (n = 141)	2-я группа – индекс CAVI > 9 (n = 34) Group 2 with CAVI > 9 (n = 34)	p
ИМ, абс./% MI, abs./%	5/3,6	2/5,9	0,533
ЧКВ, абс./% PCI, abs./%	3/2,1	2/5,9	0,239
АКШ, абс./% CABG, abs./%	1/0,8	0/0%	0,623
ЖНРС, абс./% Ventricular arrhythmias, abs./%	19/13,5	7/20,6	0,296
ОНМК, абс./% Stroke, abs./%	0/0	1/2,9	0,381
СД, абс./% DM, abs./%	20/14,2	9/26,5	0,084
ХОБЛ, абс./% COPD, abs./%	3/2,1	2/5,9	0,239
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	28,7 ± 4,3	29,9 ± 2,1	0,058
ОТ, см WC, cm	95,6 ± 11,4	98,4 ± 3,9	0,257
САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	138,3 ± 12,1	144,6 ± 7,6	0,103
ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	91,9 ± 10,4	96,9 ± 9,6	0,142
ЧСС, уд./мин HR, bpm	64,1 ± 10,1	73,1 ± 10,8	0,097

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЖНРС – желудочковое нарушение ритма, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Abbreviations: CAD – coronary arterial disease, MI – myocardial infarction, PCI – percutaneous coronary intervention, CABG – coronary artery bypass grafting, DM – diabetes mellitus, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, BMI – body mass index, WC – waist circumference, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, HR – heart rate.

Целевой уровень систолического АД достигался у 134 (92,4%) больных, диастолического АД – у 126 (86,9%) пациентов без статистических различий между группами.

При оценке структуры лекарственной терапии ГБ было выявлено, что 49,1% пациентов получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ),

50,9% – антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), 43,4% – β-адреноблокаторы (БАБ), 53,1% – антагонисты кальция, 30,9% – тиазидные и тиазидоподобные диуретики, 66,3% – статины, 24,0% – антиагреганты. При этом статистически значимых различий между группами по структуре лекарственной терапии ГБ и дислипидемии выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика лекарственной терапии пациентов в зависимости от индекса CAVI по группам обследуемых (n = 175)

Table 2. The CAVI-dependent characterization of drug therapy in patient groups (n = 175)

Показатели Characteristics	1-я группа – индекс CAVI < 9 (n = 141) Group 1 – CAVI < 9 (n = 141)	2-я группа – индекс CAVI > 9 (n = 34) Group 2 – CAVI > 9 (n = 34)	p
ИАПФ, абс./% ACEI, abs./%	70/49,7	16/47,1	0,787
АРА, абс./% ARB, abs./%	71/50,4	18/52,9	0,787
БАБ, абс./% Beta blockers, abs./%	61/43,3	15/44,1	0,929
Антагонисты кальция, абс./% CCB, abs./%	72/51,1	21/61,8	0,262
Диуретики, абс./% Diuretics, abs./%	47/33,3	7/20,6	0,149
Статины, абс./% Statins, abs./%	91/64,5	25/73,5	0,320
Антиагреганты, абс./% Antiplatelets, abs./%	34/24,1	8/23,5	0,916

Примечание: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БАБ – β-адреноблокаторы.

Abbreviations: ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB – angiotensin receptor blockers, CCB – calcium channel blockers.

За счет высокой мотивации сохранения рабочего места на предприятии приверженность к лечению в обеих группах была высокой. При сравнении баллов по опроснику Мориски – Грина в 1-й группе показатель составил 4,08 [4,0; 4,2], во 2-й группе – 3,9 [3,7; 4,0], статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,701$).

У всех пациентов по данным ЭхоКГ ФВ ЛЖ была сохранена; 39,4% пациентов имели ГЛЖ, оцененную по ИММЛЖ; у 30,3% пациентов была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ). При этом в группах частота встречаемости структурно-функциональных изменений сердца по данным ЭхоКГ статистически значимо не отличались (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика структурно-функционального состояния сердца по данным эхокардиографии в зависимости от индекса CAVI ($n = 175$)

Table 3. Echocardiography-based characterization of the structural and functional state of the heart depending on CAVI ($n = 175$)

Показатели Parameters	1-я группа – индекс CAVI < 9 ($n = 141$) Group 1 – CAVI < 9 ($n = 141$)	2-я группа – индекс CAVI > 9 ($n = 34$) Group 2 – CAVI > 9 ($n = 34$)	p
ФВ ЛЖ, % LV EF, %	63,8 ± 8,2	61,1 ± 8,9	0,824
ГЛЖ, абс./% LVH, abs./%	51/36,2%	18/52,9%	0,073
ДДЛЖ, абс./% LV DD, abs./%	39/27,7%	14/41,2%	0,124

Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография, ФВ – фракция выброса, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка.

Abbreviations: EF – ejection fraction, LV – left ventricular, LVH – left ventricular hypertrophy, DD – diastolic dysfunction.

При оценке функции почек у пациентов не было отмечено отклонений от нормальных значений по уровню сывороточного креатинина и СКФ по формуле СКД-EPICre. 45 (25,7%) пациентов имели повышение уровня цистатина С, 10 (5,7%) пациентов – снижение СКФ по формуле СКД-EPICys меньше 60 мл/мин/1,73 м², у 28 (16,0%) пациентов был повышен уровень NGAL. Однако группы статистически значимо не отличались как по средним значениям этих показателей, так и по количеству пациентов, имеющих значения выше или ниже референсных (табл. 4). Следовательно, отсутствие различий между группами по представленным параметрам позволяет исключить влияние показателей, отражающих состояние клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек, на уровень NT-proBNP у больных, включенных в исследование.

У 41 (23,4%) больного концентрация NT-proBNP была выше 125 пг/мл. При сравнительной оценке концентрации NT-proBNP были выявлены следующие различия между группами обследуемых: у пациентов 1-й группы концентрация NT-proBNP составила 0,008 [0,006; 5,770] пг/мл, и была статистически значимо ниже, чем во 2-й группе, в которой концентрация NT-proBNP была 13,08 [0,01; 350,65] нг/мл ($p = 0,041$), рис. 1.

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая, средней степени взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и индексом CAVI ($r = 0,35$; $p < 0,005$).

Таблица 4. Показатели состояния клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек у пациентов в зависимости от индекса CAVI по группам обследуемых ($n = 175$)

Table 4. Characteristics of the glomerular and tubulointerstitial apparatus in the kidneys of patients, depending on the CAVI index for the groups of subjects ($n = 175$)

Показатели Parameters	1-я группа – индекс CAVI < 9 ($n = 141$) Group 1 – CAVI < 9 ($n = 141$)	2-я группа – индекс CAVI > 9 ($n = 34$) Group 2 – CAVI > 9 ($n = 34$)	p
Цистатин С, нг/мл Cystatin C, ng/mL	962,8 [851,9; 1012,0]	1077,0 [911,0; 1145,0]	0,099
СКФ по формуле СКД-EPICys, мл/мин/1,73 м ² GFR calculated using CKD-EPICys formula, mL/min/1.73 m ²	82,0 [77,0; 106,0]	71,5 [66,5; 91,0]	0,090
Креатинин сыворотки, мкмоль/л Serum creatinine, μmol/L	73,9 [67,2; 80,6]	89,7 [47,0; 101,3]	0,400
СКФ по формуле СКД-EPICre, мл/мин/1,73 м ² GFR calculated using CKD-EPICre formula, mL/min/1.73 m ²	99,3 [85,7; 107,9]	90,8 [78,4; 118,1]	0,744
NGAL, нг/мл NGAL, ng/mL	1,5 [1,0; 2,7]	1,6 [0,2; 2,3]	0,573

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, NGAL – липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой человека.

Abbreviations: GFR – glomerular filtration rate, NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

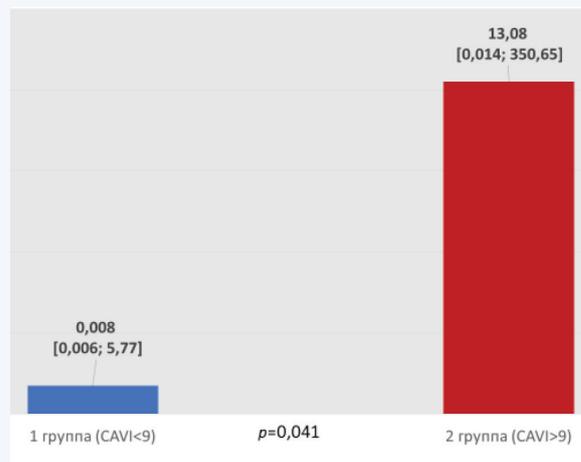


Рис. 1. Концентрация NT-proBNP у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от индекса CAVI по группам обследуемых, пг/мл
Fig. 1. Concentrations of NT-proBNP in hypertensive patients depending on CAVI in group 1 and 2, ng/mL

Показатели ОШ и ОР развития ХСН, оцененной по концентрации NT-proBNP в зависимости от истинной жесткости артерий, были статистически значимо высокими. Шанс развития ХСН при индексе CAVI > 9 увеличился почти в 7 раз (ОШ = 6,9; 95% ДИ = 2,8–16,8), ОР ее развития составлял 4,1 (95% ДИ = 2,2–7,6). Чувствительность и специфичность составили 55,9 и 84,4% соответственно.

Обсуждение

В нашей работе показано, что риск развития ХСН, оцененный по концентрации NT-proBNP, у пациентов с ГБ зависит не столько от частоты достижения целевого уровня АД, сколько обусловлен наличием у этих пациентов структурных и функциональных изменений артериальной стенки, приводящих к увеличению истинной артериальной жесткости. При этом изменения артериальной стенки связаны с повышением истинной жесткости артерий.

Полученные данные можно обосновать и с физиологической точки зрения. Известно, что повышение артериальной жесткости приводит к уменьшению эластичности периферических артерий и изменению отраженной волны. В норме отраженная волна возвращается в аорту во время диастолы. При повышении артериальной жесткости отраженная волна возвращается в аорту во время поздней систолы [17]. Это смещение отраженной волны от диастолы к систоле может привести к увеличению постнагрузки на сердце и снижению коронарной перфузии. Этот процесс может быть триггером развития диастолической дисфункции сердца и гипертрофии ЛЖ. Растяжение кардиомиоцитов является наиболее важным стимулом для продукции НУП, поэтому увеличение постнагрузки на сердце может приводить к миокардиальному стрессу, а значит, стимулировать продукцию NT-proBNP [6].

Н. Tomiyama и соавт. также подтвердили, что именно отраженная волна, которая накладывается на позднюю систолу, приводит к миокардиальному стрессу и увеличению концентрации NT-proBNP, поэтому может быть более значимым фактором, определяющим развитие сердечной гемодинамической нагрузки у лиц с сохраненной ФВ ЛЖ [13].

Е.-Н. Nah и соавт. выдвинули предположение, что более высокий уровень NT-proBNP может быть связан не столько с ДДЛЖ, сколько с начальными доклиническими структурными изменениями сердца. Следовательно, можно предположить, что увеличение NT-proBNP даже в диапазоне нормальных значений может быть фактором риска развития ХСН [18].

С другой стороны, имеются исследования, в которых NT-proBNP, наряду с гомоцистеином и микроальбумином мочи, рассматривается как самостоятельный биомаркер сосудистых заболеваний, в том числе и таких, как поражение артерий при ГБ [9], поэтому в нашей работе в ка-

честве предиктора риска ХСН у больных ГБ был выбран именно этот показатель. Были получены данные о статистически значимой взаимосвязи уровня NT-proBNP и индекса САVI у больных ГБ без верифицированной ХСН. Аналогичные данные описаны и в литературе. J. Liu и соавт. также показали связь индекса САVI и NT-proBNP у больных без диагностических критериев ХСН [9]. Однако в это исследование были включены больные очень высокого сердечно-сосудистого риска при сочетании ГБ с ИБС или пациенты с сахарным диабетом 2-го типа. В нашем исследовании таких больных было менее 30%, статистическая разница между группами отсутствовала, что позволило продемонстрировать именно влияние истинной артериальной жесткости на концентрацию NT-proBNP и риск развития ХСН.

В литературе описаны исследования, которые также подтверждают связь артериальной жесткости, оцененной другими методами, и NT-proBNP [10, 11, 13]. Во многих из них для оценки жесткости артерий использовали СПВ в плече-лодыжечном сегменте, индекс аугментации, СПВ в аорте или центральное давление в аорте, которые также показали влияние отраженной волны на развитие ГЛЖ и диастолической функции, а также уровень NT-proBNP. Данные параметры не были оценены в нашей работе, это направление требует дальнейшего изучения.

Ограничением нашей работы можно считать отсутствие выделения группы пациентов с промежуточной артериальной жесткостью по уровню САVI. Ее вклад в формирование и возрастание миокардиального стресса при ГБ без верифицированной ХСН еще предстоит изучить.

Заключение

Результаты работы свидетельствуют о том, что у больных контролируемой ГБ при высокой приверженности к лечению без верифицированной недостаточности кровообращения риск развития ХСН, определяемый по концентрации NT-proBNP в крови, зависит от истинной жесткости артерий. Пациенты с истинной жесткостью артерий, превышающей нормальные значения индекса САVI > 9, имеют высокий риск развития ХСН. Исследование влияния артериальной жесткости в пределах промежуточных значений САVI на риск возникновения ХСН у больных ГБ требует дальнейшего изучения.

Литература / References

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6):8–158. Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrabbekova Y.L., Vasyuk Y.A., Garganeeva A.A. et al. Clinical guidelines OASN – RSC – RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSN). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6):8–158 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2475.
2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.-G.-F., Coats A.-J.-S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Ndumele C.E., Matsushita K., Sang Y., Lazo M., Agarwal S.K., Nambi V. et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Heart Failure Risk among Individuals with and without Obesity: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2016;133(7):631–638. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017298.
4. Okamoto R., Ali Y., Hashizume R., Suzuki N., Ito M. BNP as a major player in the heart-kidney connection. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(14):3581. DOI: 10.3390/ijms20143581.
5. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. *Российский кардиологический журнал*. 2017;9(149):83–92. Obrezan A.G., Kulikov N.V. Neuro-humoral imbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;9(149):83–92 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-83-92.
6. Iwasaki Y., Tomiyama H., Shiina K., Matsumoto C., Nakano H., Fujii M. et al. Possible mechanisms underlying elevated serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy Japanese subjects. *Circulation Reports*. 2019;1:372–377. DOI: 10.1253/circrep.CR-19-0057.
7. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L., Avolio A.P., Chirinos J.A., Cockcroft J.R. et al. American Heart Association Council on Hypertension Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698–722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033.
8. Saiki A., Sato Y., Watanabe R., Watanabe Y., Imamura H., Yamaguchi T. et al. The role of a novel arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI), as a surrogate marker for cardiovascular diseases. *J. Atheroscler. Thromb.* 2016;23(2):155–168. DOI: 10.5551/jat.32797.

9. Liu J., Liu H., Zhao H., Shang G., Zhou Y., Li L. et al. Descriptive study of relationship between cardioankle vascular index and biomarkers in vascular-related diseases. *Clin. Exp. Hypertens.* 2017;39(5):468-472. DOI: 10.1080/10641963.2016.1273946.
10. Kimura K., Tomiyama H., Matsumoto C., Odaira M., Shiina K., Nagata M. et al. Correlations of arterial stiffness/central hemodynamics with serum cardiac troponin T and natriuretic peptide levels in a middle-aged male worksite cohort. *J. Card.* 2015;66(2):135-142. DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.10.008.
11. Odaira M., Tomiyama H., Matsumoto C., Yoshida M., Shiina K., Nagata M. et al. Strength of relationships of the pulse wave velocity and central hemodynamic indices with the serum N-terminal fragment B-type natriuretic peptide levels in men. *Circulation Journal.* 2012;76(8):1928-1933. DOI: 10.1253/circj.CJ-12-0044.
12. Liu H., Liu J., Zhao H., Li L., Shang G., Zhou Y. et al. The design and rationale of the Beijing Vascular Disease Patients Evaluation Study (BEST study). *Contemp. Clin. Trials Commun.* 2017;7:18-22. DOI: 10.1016/j.conctc.2017.05.004.
13. Tomiyama H., Nishikimi T., Matsumoto C., Kimura K., Odaira M., Shiina K. et al. Longitudinal changes in late systolic cardiac load and serum NT-proBNP levels in healthy middle-aged Japanese men. *American Journal of Hypertension.* 2015;28(4):452-458. DOI: 10.1093/ajh/hpu174.
14. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M., Michel B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
15. Sun C.K. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr. Blood Press. Control.* 2013;6:27-38. DOI: 10.2147/IBPC.S34423.
16. Ben A.J., Neumann C.R., Mengue S.S. The Brief Medication Questionnaire and Morisky-Green Test to evaluate medication adherence. *Revista de Saude Publica.* 2012;46(2):279-289. DOI: 10.1590/S0034-89102012005000013.
17. Li J.K.-J. Arterial wall properties in men and women: Hemodynamic analysis and clinical implications. Sex-specific analysis of cardiovascular function. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018;1065:291-306. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4_19.
18. Nah E.-H., Kim S.-Y., Cho S., Kim S., Cho H.-I. Plasma NT-proBNP levels associated with cardiac structural abnormalities in asymptomatic health examinees with preserved ejection fraction: a retrospective cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9:e026030. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026030.

Информация о вкладе авторов

Чернявина А.И. и Козиолова Н.А. предложили концепцию исследования и разработали его протокол, а также организовали сбор данных, сформировали выборку пациентов, анализировали и интерпретировали данные, написали рукопись.

Козиолова Н.А. провела оценку уровня NT-proBNP и участвовала в обсуждении результатов.

Чернявина А.И. проводила исследование артериальной жесткости у пациентов.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Chernyavina A.I. and Koziołova N.A. proposed research concept, developed study protocol, organized data collection, formed patient sample, analyzed and interpreted data, and wrote the manuscript.

Koziołova N.A. assessed NT-proBNP levels and participated in the discussion of results.

Chernyavina A.I. performed the study of arterial stiffness in patients.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

Сведения об авторах

Чернявина Анна Ивановна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0051-6694.

E-mail: anna_chernyavina@list.ru.

Козиолова Наталья Андреевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7003-5186.

E-mail: nakoziołova@mail.ru.

Information about the authors

Anna I. Chernyavina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner. ORCID 0000-0002-0051-6694.

E-mail: anna_chernyavina@list.ru.

Natalya A. Koziołova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner. ORCID 0000-0001-7003-5186.

E-mail: nakoziołova@mail.ru.

✉ **Anna I. Chernyavina**, e-mail: anna_chernyavina@list.ru.

✉ **Чернявина Анна Ивановна**, e-mail: anna_chernyavina@list.ru.

Received April 15, 2020

Поступила 15.04.2020

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-106-113>
УДК 616.124.2-008.64-06:616.127-005.8-037:616.831-005.4-036.12

Факторы, оказывающие влияние на годовой прогноз при инфаркте миокарда, осложненном левожелудочковой недостаточностью и ассоциированном с хронической ишемией головного мозга

Н.Б. Лебедева¹, Л.Ю. Чеснокова², Н.И. Тарасов³

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

³ Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Аннотация

Цель исследования: изучение факторов неблагоприятного годового прогноза при инфаркте миокарда (ИМ), осложненном сердечной недостаточностью (СН) с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и ассоциированном с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ).

Материал и методы. В исследование включены 182 пациента с Q-образующим ИМ, осложненным левожелудочковой недостаточностью на фоне сопутствующей ХИГМ, из них 149 (81,9%) мужчин и 33 (18,1%) женщины. Медиана возраста – 60,4 (53; 69) года. Всем пациентам были проведены эхокардиография, цветное дуплексное сканирование сонных артерий и осмотр ангионевролога. Через год оценивались жесткие конечные точки (КТ).

Результаты. В исследуемой группе большинство составили пациенты с ХИГМ II степени. Атеросклеротические бляшки (АСБ) в брахиоцефальных артериях (БЦА) были выявлены у 37,4% пациентов, во всех случаях степень стеноза не превышала 50%. В течение года жесткие КТ развились у 77 (46,1%) пациентов. Многофакторная модель логистической регрессии показала, что наиболее неблагоприятным предиктором смерти в течение первого года в исследуемой группе является ранее перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК): ОР = 7,33 (95% ДИ 1,97–27,32), $p = 0,003$, а наиболее неблагоприятными предикторами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий являются инсульт в анамнезе – ОР = 1,92 (95% ДИ 1,09–3,38), $p = 0,025$ и наличие каротидной АСБ – ОР = 2,12 (95% ДИ 1,34–3,37), $p = 0,001$.

Выводы. У пациентов с ИМ, осложненным СН и ассоциированным с ХИГМ, наибольшее неблагоприятное влияние на отдаленный прогноз оказывают наличие АСБ в каротидном бассейне и перенесенный ранее инсульт.

Ключевые слова:	инфаркт миокарда, хроническая ишемия головного мозга, сердечная недостаточность, отдаленный прогноз.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено на заседании Объединенного локального этического комитета Кемеровского областного клинического кардиологического диспансера имени академика Л.С. Барбараша и Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 50 от 25.01.2010 г.).

Лебедева Наталья Борисовна, e-mail: lebenb@mail.ru.

Для цитирования: Лебедева Н.Б., Чеснокова Л.Ю., Тарасов Н.И. Факторы, оказывающие влияние на годовой прогноз при инфаркте миокарда, осложненном левожелудочковой недостаточностью и ассоциированном с хронической ишемией головного мозга. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(2):106–113. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-106-113>.

Factors determining an unfavorable one-year prognosis of myocardial infarction complicated by left ventricular failure and associated with chronic cerebral ischemia

Nataliya B. Lebedeva¹, Larisa Yu. Chesnokova², Nikolay I. Tarasov³

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

² Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash, 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

³ Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilova str., Kemerovo, 650029, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate factors of unfavorable annual prognosis of myocardial infarction (MI) complicated by heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF) and associated with chronic cerebral ischemia (CCI).

Material and Methods. A total of 182 patients with Q wave myocardial infarction complicated by the left ventricular dysfunction concomitant with CCI were included in the study. Of them, 149 (81.9%) patients were men and 33 (18.1%) were women. The mean age was 60.4 (53; 69) years. All patients underwent echocardiography, color duplex scanning of the carotid arteries and examination by an interventional neurologist. Hard endpoints were collected within one year.

Results. The majority of the patients included in the study suffered from grade 2 CCI. Atherosclerotic plaques in the brachiocephalic arteries were found in 37.4% of patients; the degree of stenosis did not exceed 50% in all cases. 77 (46.1%) patients achieved hard endpoints within one year. Multivariate logistic regression showed that the most unfavorable predictor of poor 1-year survival was the presence of the positive history of ACVA [RR 7.33 (95% CI 1.97–27.32), $p = 0.003$], and the most unfavorable predictors of risk of adverse cardiovascular events included prior stroke [RR = 1.92 (95% CI 1.09–3.38), $p = 0.025$] and carotid atherosclerotic plaques [RR = 2.12 (95% CI 1.34–3.37), $p = 0.001$].

Conclusion. The presence of carotid atherosclerotic plaques and prior stroke affected the long-term prognosis in patients with myocardial infarction complicated by heart failure and chronic cerebral ischemia.

Keywords:	myocardial infarction, chronic cerebral ischemia, heart failure, long-term prognosis.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The study was performed as part of the fundamental theme of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases “Multifocal atherosclerosis and comorbid conditions. Features of diagnosis, risk management in a large industrial region of Siberia”.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Joint Local Ethics Committee of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases and Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary (protocol No. 50 from 25.01.2010).
For citation:	Lebedeva N.B., Chesnokova L.Yu., Tarasov N.I. Factors determining an unfavorable one-year prognosis of myocardial infarction complicated by left ventricular failure and associated with chronic cerebral ischemia. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):106–113. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-106-113 .

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, в частности, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозга продолжают доминировать в структуре смертности как в России, так и в зарубежных странах [1–3]. В настоящее время появляется все больше данных о том, что развитие церебральных сосудистых событий тесно связано с кардиальными факторами, что во многом обусловлено системностью атеросклеротического процесса [4, 5]. Так, при атеросклерозе брахиоцефальных артерий (БЦА) в 33–37% случаев выявляется стенозирующее коронарное поражение, а у большинства больных с цереброваскулярными заболеваниями при обследовании выявляются нарушения перфузии миокарда [6].

Кроме того, по некоторым данным, у половины пациентов с острым коронарным синдромом выявляются ультразвуковые признаки гетерогенности каротидных атеросклеротических бляшек (АСБ), свидетельствующие об их нестабильности [1]. Этот факт подтверждает существование общих патологических механизмов, способствующих возникновению сердечно-сосудистых и церебральных событий.

Европейское общество кардиологов сообщает о том, что инфаркт миокарда (ИМ) по-прежнему занимает первое место среди всех смертельных случаев и сохраняет тенденцию к ежегодному росту [7, 8]. Отдаленный прогноз после перенесенного ИМ определяется многими факторами, и наибольший вклад в снижение выживаемости в данном случае вносит нарушение систолической функции левого желудочка (ЛЖ). Так, пациенты с ИМ и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40% умирают в течение трех лет, а риск внезапной сердечной смерти в пять раз больше, чем в обычной популяции [9–11]. Существуют данные о том, что у пациентов с ИБС низкая ФВ ЛЖ ассоциируется не только с многососудистым поражением коронарного русла, что ожидаемо, но и со стенозами БЦА [4, 12]. Состояние церебрального кровотока, особенно при наличии каротидных стенозов, во многом определяется состоянием центральной гемодинамики, в которой основную роль играет величина сердечного выброса. С другой стороны, наличие церебральной ишемии и ее усугубление способны дополнительно ухудшать прогноз при ИМ и левожелудочковой недостаточности [13, 14]. Таким образом, хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) может рассматриваться как дополнительный экстракардиальный фактор, способствующий более тяжелому течению острой и хронической ИБС [14, 15].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение факторов неблагоприятного годового прогноза при ИМ, осложненном СН с низкой ФВ ЛЖ и ассоциированным с ХИГМ.

Материал и методы

В исследование были включены 182 пациента с Q-образующим ИМ, осложненным левожелудочковой недостаточностью, госпитализированных в инфарктное отделение Кемеровского кардиологического центра через 7,6 (5,3; 15,2) ч от начала ангинозного приступа, из них 149 (81,9%) мужчин и 33 (18,1%) женщины. Возраст пациентов составил 60,4 (53; 69) года.

Критерии включения: Q-образующий ИМ, ФВ ЛЖ 40% и менее, наличие ХИГМ в анамнезе, Killip II–III. В исследование не включались пациенты с Q-необразующим ИМ,

стойкими нарушениями ритма и проводимости, Killip IV, пороками клапанов, тяжелым течением сахарного диабета (СД), а также пациенты, не подписавшие форму информированного согласия.

Исследование проводилось на базе инфарктного отделения в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены локальным этическим комитетом.

При поступлении всем пациентам проводили оценку клинико-функционального состояния ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в М-, В- и доплер-режимах на ультразвуковом сканере ACUSON 128 XP/10 (США) по общепринятой методике и селективную коронароангиографию (КАГ) – на оборудовании фирмы Siemens, ангиографической установкой Angioscop; INNOVA 3100 фирмы GE HealthCare (США).

Анамнестически выявленный диагноз ХИГМ подтверждался при осмотре ангионеврологом, степень тяжести ХИГМ устанавливалась согласно классификации Е.В. Шмидта (1985).

Всем больным на 2-е–3-и сут ИМ проводилось duplexное сканирование периферических артерий с цветным картированием кровотока и импульсной доплерографией (Sonos-2500, Hewlett Packard).

Через год оценивали следующие жесткие конечные точки (КТ): повторные ИМ, прогрессирующую стенокардию (ПС), потребность в реваскуляризации, острую декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (ОДХСН), повторные госпитализации, цереброваскулярные события, сердечно-сосудистую смертность, общую смертность.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 8.0 for Windows фирмы StartSoft (США) и IBM SRSS STATISTICS 20.0 (США).

Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Количественные признаки представлены в виде медианы с межквартильным интервалом [Me (25; 75)]. Для сравнения двух количественных признаков использовали U-критерий Манна – Уитни, для сравнения частот – критерий Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерий χ^2 с поправкой Йетса. Выявление независимых предикторов развития неблагоприятных исходов проводили построением однофакторных и многофакторных моделей логистических регрессий. Для оценки каждого фактора в предсказании исследуемого события рассчитывали отношение рисков (ОР) и шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Для многофакторной модели регрессии использовали прямой пошаговый алгоритм (Forward Wald) с расчетом χ^2 и значения площади под ROC-кривой (C-статистика). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-анамнестическая характеристика когорты исследования представлена в таблице 1. Подавляющее большинство пациентов составили мужчины с артериальной гипертензией (АГ), ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в анамнезе. Преобладали пациенты с передним ИМ, многососудистым поражением

коронарного русла, с Killip II. Реваскуляризация инфаркт-связанной артерии была выполнена в общей сложности у 81,2% пациентов.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика группы исследования

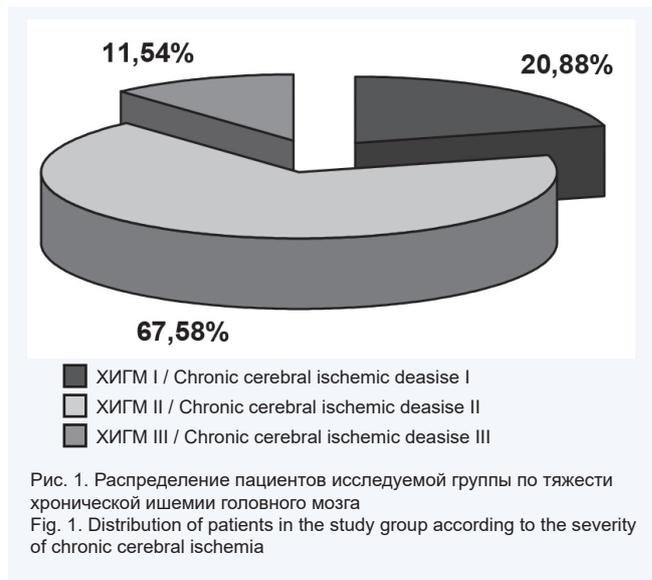
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the study group

Наименование показателей Parameters	n = 182	
Возраст, лет, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) Age, year	59 (52; 69)	
Мужчины, n (%) Male, n (%)	148 (81,3)	
Артериальная гипертензия, n (%) Essential hypertension, n (%)	149 (81,9)	
Инсульт в анамнезе, n (%) Stroke, n (%)	19 (10,4)	
Сахарный диабет 2-го типа, n (%) Type 2 diabetes mellitus, n (%)	45 (24,7)	
Стенокардия в анамнезе, n (%) Angina pectoris, n (%)	134 (73,6)	
Сердечная недостаточность в анамнезе, n (%) Heart failure, n (%)	152 (83,5)	
Повторный инфаркт миокарда, n (%) Recurrent myocardial infarction, n (%)	69 (37,9)	
Передний инфаркт миокарда, n (%) Anterior myocardial infarction, n (%)	112 (61,5)	
Killip II, n (%)	128 (70,3)	
Killip III, n (%)	54 (29,6)	
Хроническая ишемия головного мозга I ст., n (%) Chronic cerebral ischemic disease I degree, n (%)	38 (20,8)	
Хроническая ишемия головного мозга II ст., n (%) Chronic cerebral ischemic disease II degree, n (%)	122 (67,0)	
Хроническая ишемия головного мозга III ст., n (%) Chronic cerebral ischemic disease III degree, n (%)	22 (12,1)	
Фракция выброса левого желудочка, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) Left ventricular ejection fraction	38 (31; 44)	
Проведена коронарография, n (%) Coronariography, n (%)	156 (85,7)	
SYNTAX, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	23 (18; 28,5)	
Поражение коронарных артерий, n (%) The involvement of coronary arteries, n (%)	3-сосудистое 3-vessel disease	69 (37,9)
	2-сосудистое 2-vessel disease	50 (27,4)
	1-сосудистое 1-vessel disease	27 (14,8)
Проведено чрескожное вмешательство, n (%) Percutaneous coronary intervention, n (%)	121 (66,4)	
Проведен тромболитизм, n (%) Thrombolysis, n (%)	27 (14,8)	

В исследуемой группе большинство составили пациенты с ХИГМ II степени. У 21 (11,5%) пациента в связи с перенесенным ОНМК была диагностирована ХИГМ III степени тяжести (рис. 1).

Согласно дуплексному сканированию, АСБ в БЦА были выявлены у 37,4% пациентов, во всех случаях степень стеноза не превышала 50%.

На госпитальном этапе из-за рецидива ИМ умерли 5 (2,7%) пациентов, 10 пациентов в течение года были потеряны для наблюдения. Таким образом, в оценку годового прогноза вошли данные 167 (91,7%) пациентов.



Анализ получаемой медикаментозной терапии в исследуемой группе показал достаточно высокую приверженность назначенному лечению. Так, 87% пациентов получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или сартаны, 96% – бета-блокаторы, 70% – диуретики, 64% – двойную дезагрегантную терапию, 63% – статины.

В течение года жесткие КТ развились у 77 (46,1%) пациентов. Всего была зарегистрирована 141 жесткая КТ, из них 11 смертей, 22 повторных ИМ, 8 ОНМК по ишемическому типу, 30 случаев нестабильной стенокардии, 31 случай ОДХСН. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием было проведено 19, коронарное шунтирование – 20 больным.

В результате проведения однофакторного регрессионного анализа выявлены наиболее значимые отдельные факторы риска, ассоциированные с годовой летальностью, которыми явились: ОНМК в анамнезе с высокой степенью вероятности и визуализация каротидной АСБ по данным цветового дуплексного сканирования БЦА ($p = 0,049$), таблица 2.

Таблица 2. Однофакторный анализ ассоциации клинико-anamnestических данных с годовой летальностью, n (%)

Table 2. Univariable analysis of the associations of clinical and medical history data with annual mortality, n (%)

Параметры Indicators	Живые, n = 168 Alive	Умершие, n = 11 Dead	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p
Возраст > 65 лет Age	66 (39,3)	6 (66,7)	3,09 (0,75–12,79)	0,1
Мужской пол Male	136 (81,0)	9 (100)	1,07 (1,02–1,11)	0,15
Курение Smoking	74 (44,3)	6 (66,7)	2,51 (1,61–3,39)	0,19
Сахарный диабет Diabetes mellitus	45 (26,8)	0	0,93 (0,89–0,98)	0,072
Инфаркт миокарда в анамнезе History of myocardial infarction	60 (35,7)	5 (55,6)	2,25 (0,58–8,7)	0,23
Инсульт в анамнезе History of stroke	15 (8,9)	4 (44,4)	9,81 (1,98–33,68)	0,001

Окончание табл. 2
 End of table 2

Параметры Indicators	Живые, <i>n</i> = 168 Alive	Умершие, <i>n</i> = 11 Dead	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	<i>p</i>
Бляшка в каротидной артерии Carotid artery plaque	62 (36,9)	6 (66,7)	3,92 (2,91–16,97)	0,049
Killip II	121 (72,0)	4 (44,4)	0,31 (0,08–1,21)	0,077
Killip III	47 (28,0)	5 (55,6)	3,22 (0,83–12,5)	0,077
ЧКВ инфарктсвязанной артерии Percutaneous coro- nary intervention	97 (57,7)	3 (33,3)	0,37 (0,09–1,51)	0,15

На следующем этапе в результате построения многофакторной модели логистической регрессии выявлено, что наиболее неблагоприятным предиктором смерти в течение первого года в исследуемой группе явилось ра-

нее перенесенное ОНМК: ОР = 7,33 (95% ДИ 1,97–27,32), $p = 0,003$.

Далее был проведен однофакторный анализ наиболее вероятных предикторов неблагоприятного исхода, связанного с развитием сердечно-сосудистых событий в группах с КТ и без КТ (табл. 3).

Согласно проведенному анализу, факторами, связанными с риском развития сердечно-сосудистых событий в течение года, явились каротидная АСБ и перенесенный ранее инсульт. Проведение ЧКВ инфарктсвязанной артерии ассоциировалось в благоприятным прогнозом.

В результате построения многофакторной модели логистической регрессии выявлено, что наиболее значимыми предикторами риска развития сердечно-сосудистых событий оказались инсульт в анамнезе – ОР = 1,92 (95% ДИ 1,09–3,38), $p = 0,025$ и наличие каротидной АСБ – ОР = 2,12 (95% ДИ 1,34–3,37), $p = 0,001$. Выполнение ЧКВ на инфарктсвязанной артерии, напротив, существенно улучшило прогноз: ОР = 0,6 (95% ДИ 0,38–0,95), $p = 0,03$.

Площадь под ROC-кривой при оценке прогностической мощности многофакторной модели составила 0,612 (95% ДИ 0,523–0,702, $p = 0,046$), рисунок 2.

Таблица 3. Однофакторный анализ ассоциации клинико-анамнестических данных с риском развития сердечно-сосудистых событий, *n* (%)
Table 3. Univariable analysis of the associations of clinical and anamnestic data with a risk of cardiovascular events, *n* (%)

Параметры Indicators	Без КТ, <i>n</i> = 100 Without endpoints, <i>n</i> = 100	Развитие КТ, <i>n</i> = 77 With endpoints, <i>n</i> = 77	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)	<i>p</i>
Возраст > 65 лет Age > 65 years	35 (35,0)	37 (48,1)	1,72 (0,94–3,15)	0,08
Мужской пол Male	86 (86,0)	59 (76,60)	0,54 (0,25–1,16)	0,11
Курение Smoking	42 (42,0)	38 (50,0)	1,38 (0,76–2,52)	0,29
Сахарный диабет Diabetes mellitus	28 (28,0)	17 (22,1)	0,73 (0,36–1,46)	0,37
Инфаркт миокарда в анамнезе History of myocardial infarction	35 (35,0)	30 (39,0)	1,19 (0,64–2,19)	0,59
Инсульт в анамнезе History of stroke	6 (6,0)	16 (20,8)	4,11 (1,52–11,01)	0,003
Бляшка в каротидной артерии Carotid artery plaque	29 (29,0)	39 (50,6)	2,51 (1,35–4,68)	0,003
Killip II	76 (76,0)	49 (63,6)	0,55 (0,29–1,1)	0,073
Killip III	24 (24,0)	28 (36,4)	1,81 (0,94–3,48)	0,073
ЧКВ инфарктсвязанной артерии Percutaneous coronary intervention	63 (63,0)	37 (48,1)	0,54 (0,3–0,99)	0,047

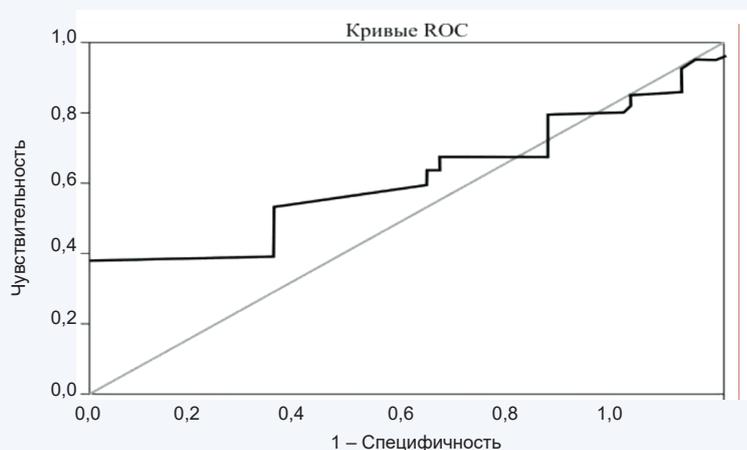


Рис. 2. Прогностическая мощность модели (ROC-кривая) оценки годового прогноза у пациентов с инфарктом миокарда, осложненным левожелудочковой недостаточностью и ассоциированным с хронической ишемией головного мозга

Fig. 2. Predictive power of the model (ROC-curve) of one-year prognosis in patients with myocardial infarction complicated by the left ventricular insufficiency and associated with chronic cerebral ischemia

Обсуждение

Оценка риска развития неблагоприятного прогноза является очень важной для понимания медицинской и социальной значимости заболевания и определения степени агрессивности последующих мероприятий по вторичной профилактике. В настоящее время цереброваскулярные заболевания ввиду общности патогенеза рассматриваются во взаимосвязи с кардиальной патологией в рамках кардионеврологии [15]. Однако данных по изучению факторов, оказывающих влияние на прогноз при развитии ИМ, осложненного сердечной недостаточностью на фоне ХИГМ, в литературе крайне мало.

Систолическая дисфункция ЛЖ, развивающаяся после ИМ, может способствовать усугублению ХИГМ на фоне имеющего атеросклеротического поражения БЦА [12, 15]. Однако, как показывают данные литературы, наличие выраженного брахиоцефального стеноза при этом не является обязательным [16, 17]. По результатам настоящего исследования, ХИГМ у пациентов с ИМ не была связана со стенозирующим каротидным атеросклерозом, а частота визуализации нестенозирующих АСБ оказалась невысокой. Если ранее считалось, что только выраженные стенозы и окклюзии каротидных артерий обладают гемодинамической значимостью, в последние годы доказано, что нет прямой зависимости между степенью их стеноза и клиническими проявлениями ХИГМ [18]. Кроме того, в любом случае, наличие церебрального атеросклероза способно дополнительно ухудшить прогноз у пациентов после перенесенного ИМ [6, 17–19].

Согласно результатам настоящего исследования, годовая летальность в исследуемой группе составила 6,6%, что, вероятно, связано с полной реваскуляризацией миокарда и наличием оптимальной медикаментозной терапии у большинства пациентов. Проведенный регрессионный анализ показал высокую значимость церебрального атеросклероза, в частности, наличия каротидной АСБ и перенесенного ранее ОНМК для годового прогноза у пациентов с ИМ, развившимся на фоне ХИГМ.

Литература

1. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):98–103. DOI: 10.17116/jnevro201811808198.
2. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга; 2-е изд. М.: МЕДпресс-Информ; 2017:352.
3. Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R., Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann. Transl. Med.* 2016;4(13):256–259. DOI: 10.21037/atm.2016.06.33.
4. Kure C.E., Rosenfeldt F.L., Scholey A.B., Pipingas A., Kaye M.D., Bergin P.J. et al. Relationships among cognitive function and cerebral blood flow, oxidative stress, and inflammation in older heart failure patients. *J. Card. Fail.* 2016;22(7):548–559. DOI: 10.1016/j.cardfail.2016.03.006.
5. Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Коломыцева И.С., Волькова М.А., Шибанова И.А., Зыков М.В. и др. Прогрессирование мультифокального атеросклероза после инфаркта миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013;6(3):23–28.
6. Авилова М.В., Космачева Е.Д. Мультифокальный атеросклероз: проблема сочетанного атеросклеротического поражения коронарного и брахиоцефального бассейнов. *Креативная кардиология*. 2013; 1:5–13.
7. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н., Кужелева Е.А., Паршин Е.А. Инфаркт миокарда на рубеже двух столетий: демографические и социальные тенденции. *Клиническая медицина*. 2016;94(6):463–466. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-6-463-466.
8. McManus D.D., Chinali M., Saczynski J.S., Gore J.M., Yarzelski J.,

Известно, что развитие острого коронарного синдрома сопровождается изменениями морфологической структуры АСБ и других сосудистых бассейнов. Так, через несколько дней после острого коронарного синдрома в 50% наблюдений отмечались ультразвуковые признаки гетерогенной перестройки АСБ во внутренних сонных артериях, их «активизация» [20]. Этот факт еще раз подтверждает наличие общих патологических механизмов, способствующих возникновению сосудистых катастроф. Как показали результаты, полученные в настоящем исследовании, для когорты пациентов с ХИГМ проявления церебральных сосудистых событий более значимы для отдаленного прогноза, чем низкая ФВ ЛЖ.

Полученные данные согласуются с результатами проспективного исследования CAFES-CAVE, в котором была выявлена значимая связь между увеличением степени брахиоцефальных стенозов и частотой развития кардиальных осложнений, в том числе и у пациентов с ИМ [17]. Так, наличие нестенозирующей каротидной АСБ значимо повышало риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [21, 22]. Таким образом, ХИГМ может рассматриваться как дополнительный экстракардиальный фактор, способствующий ухудшению прогноза после ИМ с низкой ФВ ЛЖ, в том числе за счет повышенного риска развития ОНМК [23]. В широкомасштабных исследованиях было установлено, что прогрессирующее нарушение систолической функции ЛЖ связано с четырехкратным увеличением риска инсульта [20, 24].

Заключение

У пациентов с ИМ, осложненным СН и ассоциированным с ХИГМ, наибольшее неблагоприятное влияние на отдаленный прогноз оказывают наличие АСБ в каротидном бассейне и перенесенный ранее инсульт. Полученные результаты обуславливают необходимость разработки особых мультидисциплинарных подходов во вторичной профилактике и амбулаторном наблюдении пациентов с низкой ФВ ЛЖ и сопутствующей ХИГМ.

- Spencer F.A. et al. 30-year trends in heart failure in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2011;107(3):353–359. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.09.026.
9. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Баграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):3–40. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346.
10. Костенко В.А., Ситникова М.Ю., Скородумова Е.А., Федоров А.Н., Скородумова Е.Г. Новая шкала оценки двухлетнего прогноза выживаемости для пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2017;57(6):33–39. DOI: 10.18565/cardio.2017.6.33-39.
11. Brezinov O.P., Klempfner R., Zekry S.B., Sagit B., Goldenberg I., Kuperstein R. Prognostic value of ejection fraction in patients admitted with acute coronary syndrome: A real world study. *Medicine*. 2017;96(9):e6226. DOI: 10.1097/MD.00000000000006226.
12. Rahmayani F., Paryono I., Setyopranto I. The role of ejection fraction to clinical outcome of acute ischemic stroke patients *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2018;9(2):197–202. DOI: 10.4103/jnrp.jnrp_490_17.
13. Антипенко Е.А., Густов А.В. Хроническая ишемия головного мозга. Современное состояние проблемы. *Медицинский совет*. 2016;(19): 38–43. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-38-43.
14. Чичкова М.А., Козлова О.С., Аджигитов А.Ю., Чичков А.М. Клинические предикторы развития острого ишемического инсульта у больных с острым инфарктом миокарда. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;5:55–63. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25328>.

15. Фоякин А.В., Машин В.В., Гераскина Л.А., Машин В.В. Кардиогенная энцефалопатия. Факторы риска и подходы к терапии. *Consilium Medicum*. 2012;14(2):5–9.
16. Байков В.Ю. Сочетанное атеросклеротическое поражение коронарных и брахиоцефальных артерий – выбор хирургической тактики. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2013;8(4):108–111.
17. Kablak-Ziemicka A., Tracz W., Przewlocki T., Pieniazek P., Sokolowski A., Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart*. 2004;90(11):1286–1290. DOI: 10.1136/hrt.2003.025080.
18. Шмонин А.А., Краснов В.С., Шмонина И.А., Мельникова Е.В. Современная терапия хронического нарушения мозгового кровообращения. Часть 2. *Архив внутренней медицины*. 2014;(4):4–8. DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-4-4-8.
19. Чичкова М.А., Козлова О.С., Орлов Ф.В. Особенности сочетания инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. *Астраханский медицинский журнал*. 2016;1:55–63.
20. Lam C.S.P., Gamble G.D., Ling L.H., Sim D., Leong K.T.G., Yeo P.S.D. et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur. Heart J.* 2018;39(20):1770–1780. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy005.
21. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Александренко В.А. Популяционное исследование отдаленных исходов острого инфаркта миокарда в Томске. *Российский кардиологический журнал*. 2017;151(11):27–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-27-30.
22. Сумин А.Н., Кухарева И.Н., Трубникова О.А., Коваленко А.В. Стенозы каротидных артерий у больных с ишемическим инсультом: распространенность, выраженность, факторы, ассоциированные с их наличием. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013;(3):12–17. DOI: 10.17802/2306-1278-2013-3-12-17.
23. Трунова Е.С. Состояние сердца и течение острого периода ишемического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008:28.
24. Mathews R., Wang T.Y., Honeycutt E., Henry T.D., Zettler M., Chang M. et al.; TRANSLATE-ACS Study Investigators. Persistence with secondary prevention medications after acute myocardial infarction: Insights from the TRANSLATE-ACS study. *Am. Heart J.* 2015;170(1):62–69. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.03.019.

References

1. Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms of its changes. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im. S.S. Korsakova*. 2018;118(8):98–103 (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811808198.
2. Suslina Z.A., Varakin Yu.A. Clinical guide to the early diagnosis, treatment, and prevention of vascular diseases of the brain; 2nd ed. Moscow: MEDpress-Inform; 2017:352 (In Russ.).
3. Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R., Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann. Transl. Med.* 2016;4(13):256–259. DOI: 10.21037/atm.2016.06.33.
4. Kure C.E., Rosenfeldt F.L., Scholey A.B., Pipingas A., Kaye M.D., Bergin P.J. et al. Relationships among cognitive function and cerebral blood flow, oxidative stress, and inflammation in older heart failure patients. *J. Card. Fail.* 2016;22(7):548–559. DOI: 10.1016/j.cardfail.2016.03.006.
5. Kashtalap V.V., Barbarash O.L., Kolomytseva I.S., Volykova M.A., Shibanova I.A., Zykov M.V. et al. Progression of multifocal atherosclerosis after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2013;6(3):23–28 (In Russ.).
6. Avilova M.V., Kosmacheva E.D. Multifocal atherosclerosis: the problem of combined atherosclerotic lesion of arteries. *Kreativnaya kardiologiya*. 2013;1:5–13 (In Russ.).
7. Garganeeva A.A., Okrugin S.A., Borel K.N., Kuzheleva E.A., Parshin E.A. Myocardial infarction at the turn of the century: demographic and social trends. *Clinical Medicine*. 2016;94(6):463–466 (In Russ.). DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-6-463-466.
8. McManus D.D., Chinali M., Saczynski J.S., Gore J.M., Yarzebski J., Spencer F.A. et al. 30-year trends in heart failure in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2011;107(3):353–359. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.09.026.
9. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Bagrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure. *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3–40 (In Russ.). DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346.
10. Kostenko V.A., Sitnikova M.Yu., Skorodumova E.A., Fedorov A.N., Skorodumova E.G. New scale for assessment of prognosis of survival for two years after hospitalization because of acute decompensation of heart failure. *Cardiology*. 2017;57(6): 33–39 (In Russ.). DOI: 10.18565/cardio.2017.6.33-39.
11. Brezinov O.P., Klempfner R., Zekry S.B., Sagit B., Goldenberg I., Kuperstein R. Prognostic value of ejection fraction in patients admitted with acute coronary syndrome: A real world study. *Medicine*. 2017;96(9):e6226. DOI: 10.1097/MD.00000000000006226.
12. Rahmayani F., Paryono I., Setyopranoto I. The role of ejection fraction to clinical outcome of acute ischemic stroke patients *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2018;9(2):197–202. DOI: 10.4103/jnrp.jnrp_490_17.
13. Antipenko E.A., Gustov A.V. Chronic brain ischemia. Current state of the the problem. *Medical Council*. 2016;19:38–43 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-38-43.
14. Chichkova M.A., Kozlova O.S., Adzhigitov A.Y., Chichkov A.M. Clinical predictors of acute disorders of cerebral circulation in patients with acute myocardial infarction. *Modern of Science and Education*. 2016;5:55–63 (In Russ.). URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25328>.
15. Fonjakin A.V., Mashin V.V., Geraskina L.A., Mashin V.V.I. Cardiogenic encephalopathy. Risk factors and treatment approaches. *Consilium Medicum*. 2012;14(2):5–9 (In Russ.).
16. Bajkov V.Yu. Combined atherosclerotic coronary and brachiocephalic arteries – the choice of surgical tactics. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2013;8(4):108–111 (In Russ.).
17. Kablak-Ziemicka A., Tracz W., Przewlocki T., Pieniazek P., Sokolowski A., Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart*. 2004;90(11):1286–1290. DOI: 10.1136/hrt.2003.025080.
18. Shmonin A.A., Krasnov V.S., Shmonina I.A., Melnikova E.V. Modern therapy of chronic cerebrovascular accident. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2014;(4):4–8 (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-4-4-8.
19. Chichkova M.A., Kozlova O.S., Orlov F.V. Features of the combination of myocardial infarction and acute stroke. *Astrakhan Medical Journal*. 2016;1:55–63 (In Russ.).
20. Lam C.S.P., Gamble G.D., Ling L.H., Sim D., Leong K.T.G., Yeo P.S.D. et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur. Heart J.* 2018;39(20):1770–1780. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy005.
21. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Aleksandrenko V.A. A population study of long term outcomes of acute myocardial infarction in Tomsk. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;151(11):27–30 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-27-30.
22. Sumin A.N., Kukhareva I.N., Trubnikova O.A., Kovalenko A.V. Carotid artery stenotic lesions in patients with ischemic stroke: prevalence, severity and associated factors. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013;(3):12–17 (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2013-3-12-17.
23. Trunova E.S. Heart condition and the course of the acute period of ischemic stroke: Abstr. Dis. ... Cand. Med. Sci. Moscow; 2008:28 (In Russ.).
24. Mathews R., Wang T.Y., Honeycutt E., Henry T.D., Zettler M., Chang M. et al.; TRANSLATE-ACS Study Investigators. Persistence with secondary prevention medications after acute myocardial infarction: Insights from the TRANSLATE-ACS study. *Am. Heart J.* 2015;170(1):62–69. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.03.019.

Информация о вкладе авторов

Лебедева Н.Б. разработала концепцию и дизайн исследования, внесла вклад в анализ, интерпретацию и обобщение полученных данных, одобрила окончательную версию статьи перед ее подачей для публикации. Чеснокова Л.Ю. внесла существенный вклад в получение данных, их анализ и интерпретацию, осуществила написание первой версии статьи.

Information on author contributions

Lebedeva N.B. developed the concept and design of the study, contributed to the analysis, interpretation and synthesis of the data obtained, and approved the final version of the article before submitting it for publication. Chesnokova L.Yu. made a significant contribution to data generation, analysis, and interpretation and wrote the first version of the article.

Тарасову Н.И. принадлежит идея исследования, разработка первоначального дизайна, правка окончательной версии статьи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

Tarasov N.I. proposed the concept of study, developed the initial design, and edited the final version of the article.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work.

Сведения об авторах

Лебедева Наталия Борисовна, д-р мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория реабилитации, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-2769-3807.

E-mail: lebenb@mail.ru.

Чеснокова Лариса Юрьевна, канд. мед. наук, заведующий инфарктным отделением, Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша. ORCID 0000-0002-7471-786X.

E-mail: l_chesnokova@mail.ru.

Тарасов Николай Иванович, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3414-665X.

E-mail: tarassov53@mail.ru.

 **Лебедева Наталия Борисовна**, e-mail: lebenb@mail.ru.

Information about the authors

Nataliya B. Lebedeva, Dr. Sci. (Med.), Docent, Senior Research Scientist, Rehabilitation Laboratory, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-2769-3807.

E-mail: lebenb@mail.ru.

Larisa Yu. Chesnokova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Infarction Department, Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash. ORCID 0000-0002-7471-786X.

E-mail: l_chesnokova@mail.ru.

Nikolay I. Tarasov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Outpatient Therapy, Postgraduate Training and Nursing, Kemerovo State Medical University. ORCID 0000-0003-3414-665X.

E-mail: tarassov53@mail.ru.

 **Nataliya B. Lebedeva**, e-mail: lebenb@mail.ru.

Received January 17, 2020

Поступила 17.01.2020

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-114-122>
УДК 616.131-005.755-02: 616.12-008.46-036.12

Тромбоэмболия легочной артерии при наличии синдрома хронической сердечной недостаточности: особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы

Т.В. Статкевич, Н.П. Митьковская, Е.М. Балыш, А.Р. Ромбальская, Е.Б. Петрова, Е.В. Моклая, И.Э. Левкович

Белорусский государственный медицинский университет,
220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83

Аннотация

Цель исследования: установить особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) при наличии синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. В исследование включен 231 пациент с диагнозом ТЭЛА, выставленным при поступлении в стационар. В дальнейшем пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от верификации диагноза методом компьютерной томографии и наличия синдрома ХСН.

Результаты и обсуждение. Резкое увеличение давления в системе легочной артерии (ЛА) способствует формированию и усугублению правожелудочковой систолической дисфункции, которая в условиях наличия ХСН приобретает большую распространенность и степень выраженности, что подтверждается эхокардиографическими признаками дисфункции правых отделов сердца: большими значениями линейных размеров правых отделов сердца, индекс объема правого предсердия составил 32,3 (29,4–37,9) мл/м² против 29,1 (26,6–32,3) мл/м² ($U = 1583,00$, $p < 0,001$), большей распространенностью признаков гемодинамической нестабильности (удельный вес лиц с развитием обморока или пресинкопального состояния на этапе поступления в стационар 32% при наличии синдрома ХСН, против 16,7% при его отсутствии; $\chi^2 = 4,49$, $p < 0,05$) и более значимым повышением лабораторных маркеров дисфункции и повреждения правого желудочка, входящих в модель прогнозирования неблагоприятного исхода ТЭЛА [BNP – 395 (204–789) пг/мл против 104,2 (38,9–212) пг/мл, $U = 1162,00$, $p < 0,001$; высокочувствительный тропонин – 212 (194,5–297,6) нг/мл против 184,8 (168,0–194,8) нг/мл, $U = 279,50$, $p < 0,01$; миокардиальный белок, связывающий жирные кислоты, – 0,37 (0,18–1,2) нг/мл против 0,2 (0,08–0,3) нг/мл, $U = 530,00$, $p < 0,001$; копептин – 0,2 (0,05–0,92) нг/мл против 0,09 (0,04–0,15) нг/мл, $U = 563,00$, $p < 0,01$; снижение функции почек].

Ключевые слова:	тромбоэмболия легочной артерии, венозные тромбоэмболические осложнения, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая система.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Источник финансирования научного исследования – республиканский бюджет.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (протокол № 11 от 04.08.2016 г.).
Для цитирования:	Статкевич Т.В., Митьковская Н.П., Балыш Е.М., Ромбальская А.Р., Петрова Е.Б., Моклая Е.В., Левкович И.Э. Тромбоэмболия легочной артерии при наличии синдрома хронической сердечной недостаточности: особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):114–122. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-114-122 .

Pulmonary embolism in the presence of chronic heart failure syndrome: A structural-functional state of the cardiovascular system

Tatsiana V. Statkevich, Natalya P. Mitkovskaya, Alena M. Balysh,
Alesia R. Rambalskaya, Katsiaryna B. Petrova, Alena V. Moklaya,
Inna E. Levkovich

Belarusian State Medical University,
83, Dzerzhinski ave., Minsk, 220116, Republic of Belarus

Abstract

Aim. To identify the features of the structural-functional state of the cardiovascular system in patients with pulmonary embolism (PE) in the presence of chronic heart failure (CHF) syndrome.

Material and Methods. The study included 231 patients diagnosed with PE at admission to the hospital. Patients were further divided into subgroups depending on the verification of the diagnosis by computed tomography and the presence of CHF syndrome.

Results and discussion. An increase in pressure in the pulmonary artery system contributed to the formation and aggravation of right ventricular systolic dysfunction, which acquired a greater prevalence and severity in the presence of CHF. This was confirmed by the echocardiographic signs of dysfunction of the right heart including increased linear dimensions of right cardiac chambers, right atrium volume index of 32.3 (29.4–37.9) mL/m² versus 29.1 (26.6–32.3) mL/m² ($U = 1583.00, p < 0.001$); greater prevalence of hemodynamic instability (proportion of patients with fainting or presyncope at hospital admission was 32% in the presence of CHF versus 16.7% without CHF; $\chi^2 = 4.49, p < 0.05$); and more significant increases in the laboratory markers of right ventricular dysfunction and injury included in the prediction model of adverse PE outcome [brain natriuretic peptide of 395 (204–789) pg/mL versus 104.2 (38.9–212) pg/mL ($U = 1162.00, p < 0.001$), high-sensitive troponin of 212 (194.5–297.6) ng/mL versus 184.8 (168.0–194.8) ng/mL ($U = 279.50, p < 0.01$), myocardial fatty acid-binding protein of 0.37 (0.18–1.2) ng/mL versus 0.2 (0.08–0.3) ng/mL ($U = 530.00, p < 0.001$), copeptin of 0.2 (0.05–0.92) ng/mL versus 0.09 (0.04–0.15) ng/mL ($U = 563.00, p < 0.01$), and reduced renal function].

Keywords:	pulmonary embolism, chronic heart failure, venous thromboembolic complications, cardiovascular system.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Minsk City Emergency.
For citation:	Statkevich T.V., Mitkovskaya N.P., Balysh A.M., Rambalskaya A.R., Petrova K.B., Moklaya A.V., Levkovich I.E. Pulmonary embolism in the presence of chronic heart failure syndrome: A structural-functional state of cardiovascular system. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):114–122. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-114-122 .

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), распространенное сердечно-сосудистое заболевание с высоким риском летального исхода, является одной из трех основных причин сердечно-сосудистой смертности после инфаркта миокарда и инсульта. Заболевание требует быстрой диагностики и начала терапии часто в условиях гемодинамической нестабильности пациентов. Риск развития ТЭЛА прогрессивно увеличивается с возрастом, и в настоящее время в клинической практике закономерно возрастает количество пациентов с ТЭЛА и сопутствующей терапевтической патологией [1, 2].

Одной из ключевых концепций ведения пациентов с ТЭЛА на современном этапе является мультидисциплинарный подход и создание многопрофильных команд для

оптимизации диагностических и лечебных подходов. В отношении ТЭЛА преимущество данной концепции связано с чрезвычайной гетерогенностью клинических проявлений: от бессимптомного течения до остановки сердца, разноплановостью характера предрасполагающих факторов, различными терапевтическими стратегиями для пациентов, относящихся к определенным группам риска, а также с высоким уровнем коморбидности. Командная работа с привлечением нескольких экспертов для выработки оптимального, скоординированного и всестороннего плана ведения для каждого пациента с ТЭЛА требует учета сопутствующей патологии, которая может влиять на процессы диагностики и лечения [3–6].

Госпитализация по причине хронической сердечной недостаточности (ХСН) рассматривается как значимый

предрасполагающий фактор ТЭЛА. Наличие у пациентов с ТЭЛА синдрома ХСН может маскировать клиническую картину и, соответственно, влияет на процесс диагностики. Чувствительность лабораторных маркеров, определяющих прогноз венозных тромбоэмболических осложнений, также напрямую зависит от наличия синдрома ХСН. В дополнение, обозначенная коморбидность повышает риск неблагоприятных исходов, осложнений и увеличивает продолжительность госпитализации [2, 7–9].

Таким образом, наличие синдрома ХСН у пациентов с ТЭЛА, с одной стороны, может повышать риск развития венозных тромбоэмболических осложнений, с другой стороны, создает новую клиническую ситуацию, требующую учета ее патофизиологических особенностей при выборе

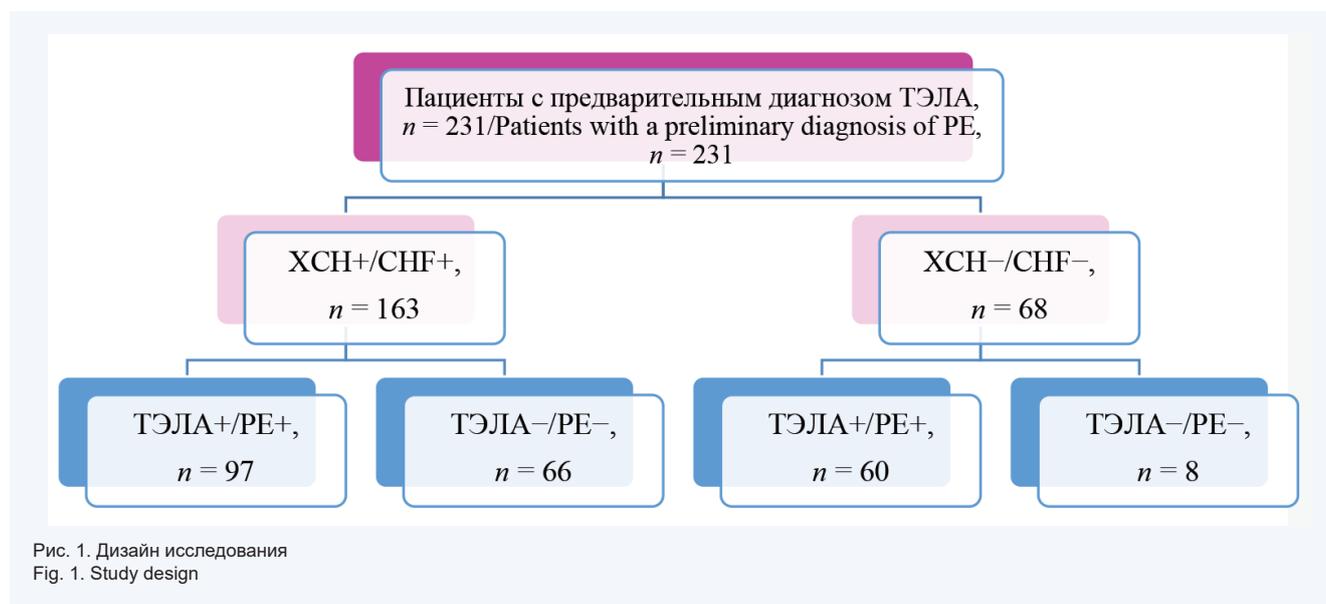
лечебно-диагностической и превентивной тактики [2, 10].

Материал и методы

Цель исследования: установить особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы пациентов с ТЭЛА при наличии синдрома ХСН.

В исследование были включены пациенты, госпитализированные в учреждения здравоохранения г. Минска в течение 2017–2018 гг. и имеющие в качестве первичного диагноза ТЭЛА ($n = 231$).

В дальнейшем пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от верификации диагноза методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием легочной артерии (ЛА) и наличия синдрома ХСН (рис. 1).



В рамках сформулированной цели исследования подгруппы пациентов без верифицированного диагноза ТЭЛА в дальнейшем анализе не участвовали. Основную группу составили 97 пациентов с синдромом ХСН и верифицированной МСКТ ТЭЛА [возраст – 70 (64–79) лет; мужской пол – 54,6% ($n = 53$)]. Пациенты, имеющие ТЭЛА при отсутствии синдрома ХСН, составили группу сравнения [$n = 60$; возраст – 59,5 (50–67,5) лет; мужской пол – 58,3% ($n = 35$)].

Развитие синдрома ХСН в абсолютном большинстве случаев было связано с наличием ишемической болезни сердца (70,1%, $n = 68$), наиболее часто представленной постинфарктным кардиосклерозом (36,1%, $n = 35$). У 29,9% пациентов ($n = 29$) ХСН была обусловлена артериальной гипертензией, кардиомиопатиями, нарушениями ритма и проводимости. 73,2% пациентов основной группы ($n = 71$) до поступления в стационар получали медикаментозную терапию, предусмотренную протоколами диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны, – 95,8% ($n = 68$), бета-адреноблокаторы – 58,8% ($n = 57$), блокаторы кальциевых каналов – 17,5% ($n = 17$), антиаритмические препараты – 13,4% ($n = 13$), антитромботические препараты – 59,8% ($n = 58$), статины – 32,9% ($n = 32$), сердечные гликозиды – 7,2% ($n = 7$).

Были использованы клинические методы исследования, включившие анализ данных анамнеза, жалоб пациента, предъявляемых при поступлении в стационар, результатов первичного объективного осмотра. Всем пациентам проведена запись электрокардиограммы и рентгенография органов грудной клетки на этапе приемного покоя, МСКТ с контрастированием ЛА, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей.

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли в первые сутки заболевания. Определяли следующие структурно-гемодинамические показатели состояния камер сердца: размер левого предсердия (ЛП), диаметр аорты на уровне концов створок аортального клапана, амплитуду раскрытия аортального клапана, конечный диастолический (КДД) и конечный систолический (КСД) диаметры полости левого желудочка (ЛЖ), толщину задней стенки (ЗСЛЖс, ЗСЛЖд) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖПс, МЖПд) в систолу и диастолу, переднезадний размер правого желудочка (ПЗРПЖ). Вычисляли показатели систолической функции ЛЖ: конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, ударный объем (УО) ЛЖ, фракция выброса ЛЖ (ФВ) в М-(Teichgolz) и В-модальном (Simpson) режиме. Определяли индексированные показатели, производилась оценка локальной сократимости миокарда, индекса локальной сократимости миокарда (ИЛСМ).

Оценку структурно-функционального состояния правых отделов сердца проводили путем анализа линейных размеров правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ), определения индекса объема ПП, систолической экскурсии плоскости трикупидального кольца (TAPSE), площади ПП, наличия гипокинеза свободной стенки ПЖ, нарушений локальной сократимости ПЖ. Оценивали диаметр нижней полой вены (НПВ) на вдохе и выдохе, рассчитывался процент спадения. Определяли диаметр ЛА, среднее и систолическое давление в ЛА (ДЛА).

Лабораторные исследования включали определение концентрации в сыворотке крови миокардиального белка, связывающего жирные кислоты, высокочувствительного тропонина, мозгового натрийуретического пептида, показателей гемостаза и функции почек и проводились методом твердофазного иммуноферментного анализа (метод двойного связывания) с использованием коммерческих наборов фирмы Bioassay Technology Laboratory на первые сутки с момента развития клинической симптоматики. Последующий анализ оптической плотности производили с использованием системы Multiscan (Labsystems, Финляндия).

Обработку полученных данных осуществляли с использованием статистического пакета STATISTICA 10.0. Для описания количественных признаков было проанализировано соответствие вида распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения, что регламентировало выбор способа описания центральной тенденции и рассеяния значений признака, выбор методов дальнейшего анализа данных. Количественные признаки, имеющие приблизительно нормальное распределение, описывали средним значением и средним квадратическим отклонением. Количественные показатели признаков, не имеющих нормального распределения, описывали медианой и межквартильным интервалом (25-й и 75-й процентиля). Применяли критерии Колмогорова – Смирнова, Лиллиефорса, Шапиро – Уилка.

При нормальном распределении признака использовали методы параметрической статистики. Оценку статистической значимости разности сравниваемых величин проводили на основании величины критерия Стьюдента (t). Если гипотезу о нормальности распределения признака в совокупности отвергали, для обработки данных применяли метод непараметрической статистики Манна – Уитни (U).

Сравнение групп по качественным признакам проводили с использованием анализа частоты встречаемости признака. Значимость различий данных, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2). Результаты исследования считали статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Анализ клинических характеристик пациентов (табл. 1) продемонстрировал преобладание в подгруппе пациентов с ТЭЛА и ХСН лиц пожилого и старческого возраста 70 (64–79) лет против 59,5 (50–67,5) лет в подгруппе пациентов с ТЭЛА без симптомов ХСН. Обращает на себя внимание высокая распространенность фибрилляции и/или трепетания предсердий в подгруппе пациентов с ХСН при наличии ТЭЛА – 51,5% ($n = 50$). Постоянная форма фибрилляции и/или трепетания предсердий

встречалась у 28,0% ($n = 14$), пароксизмальная/персистирующая – у 56% ($n = 28$), впервые выявленная – у 16% ($n = 8$) пациентов.

Различий по другим признакам в подгруппах пациентов с ТЭЛА не зарегистрировано, но следует отметить высокую частоту встречаемости артериальной гипертензии среди пациентов всех групп исследования.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study

Показатели Variables	ТЭЛА+, ХСН+, РЕ+, CHF+, $n = 97$	ТЭЛА+, ХСН–, РЕ–, CHF–, $n = 60$	Статистическая значимость Significance of differences
Возраст, лет Age, years $Me (25–75\%)$	70 (64–79)*	59,5 (50–67,5)	$U = 1516$; $p < 0,001$
Мужской пол, % (n) Male, % (n)	54,6 (53)	58,3 (35)	–
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ² $Me (25–75\%)$	29,0 (25,9–35,1)	28,9 (25,2–31,3)	–
Артериальная гипертензия, % (n) Hypertension, % (n)	91,8 (89)	73,3 (44)	–
Сахарный диабет, % (n) Diabetes, % (n)	19,6 (19)	13,3 (8)	–
Онкологическое заболевание, % (n) Cancer, % (n)	10,3 (10)	18,3 (11)	–
Фибрилляция предсердий и/или трепетание предсердий, % (n) Atrial fibrillation and/or atrial flutter, % (n)	51,5 (50)*	5,0 (3)	$\chi^2 = 35,95$; $p < 0,001$
Количество дней стационарного лечения Hospital stay, days $Me (25–75\%)$	16 (14–22)	16 (12–21)	–

Примечание: * – статистическая значимость различия при межгрупповом сравнении показателей при $p < 0,05$; ИМТ – индекс массы тела.

Note: * – significance of differences in case of intergroup comparison of parameters ($p < 0,05$); BMI – body mass index.

С целью изучения особенностей клинической картины ТЭЛА при наличии ХСН были проанализированы наиболее часто встречающиеся клинические проявления заболевания: одышки или чувства нехватки воздуха, кашля, цианоза, боли в груди, подобной плевриту, кровохарканья, синкопального состояния, признаков тромбоза глубоких вен.

Анализ жалоб пациентов, предъявляемых при поступлении в стационар, подтверждает неспецифический характер клинической картины ТЭЛА. Одышка, или чувство нехватки воздуха, наиболее часто встречающееся клиническое проявление заболевания, выявлено у 72,2% ($n = 70$) пациентов с ТЭЛА при наличии ХСН и у 70,0% ($n = 40$) пациентов при отсутствии последней. Среди пациентов с ТЭЛА, протекавшей на фоне ХСН, необходимо отметить больший удельный вес лиц с развитием обморока или пресинкопального состояния на этапе поступления в стационар при сравнении с подгруппой ТЭЛА+, ХСН– [32% ($n = 31$) против 16,7% ($n = 10$); $\chi^2 = 4,49$, $p < 0,05$], что

косвенно свидетельствует о большей выраженности гемодинамических расстройств. Среди пациентов подгруппы ТЭЛА+, ХСН+ чаще регистрировались признаки цианоза [48,5% ($n = 47$) против 31,7% ($n = 19$); $\chi^2 = 4,29$, $p < 0,05$] и реже возникал болевой синдром в грудной клетке, подобный плевриту [16,5% ($n = 16$) против 35,0% ($n = 21$); $\chi^2 = 7,05$, $p < 0,01$].

В подгруппах пациентов с ТЭЛА проведен анализ частоты развития осложнений. В качестве осложненного течения рассматривались случаи развития гемодинами-

ческих расстройств – шока или гипотензии, что свидетельствовало о высоком риске смерти согласно 30-дневному внутриспитальному прогнозу, тяжелой дыхательной недостаточности, требовавшей проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), инфаркт-пневмонии, инфаркта миокарда ПЖ, сохранения выраженной легочной гипертензии (систолическое давление в ЛА – более 50 мм рт. ст.) к 14-му дню заболевания. Удельный вес пациентов с определенным типом осложненного течения ТЭЛА в исследуемых подгруппах представлен на рисунке 2.

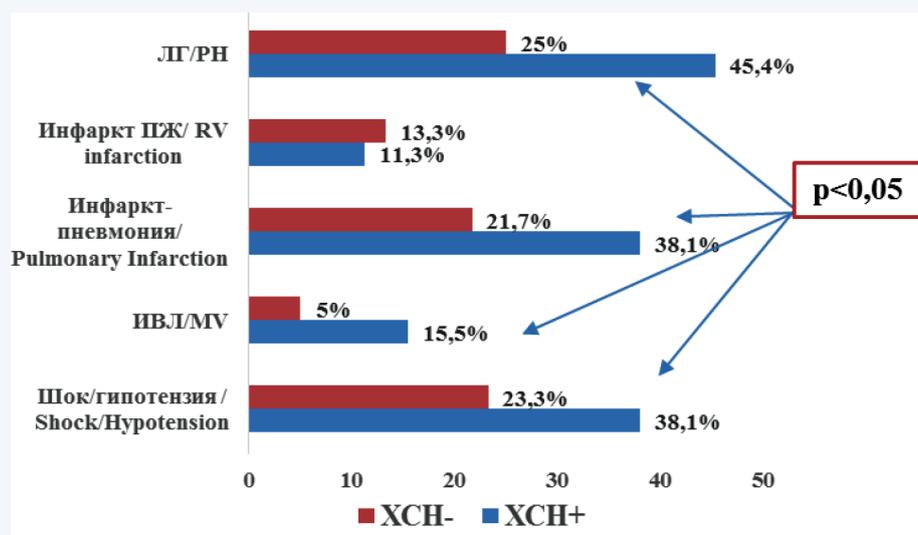


Рис. 2. Удельный вес пациентов с определенным типом осложненного течения ТЭЛА в исследуемых подгруппах. Примечание: ЛГ – легочная гипертензия, ПЖ – правый желудочек, ИВЛ – искусственная вентиляция легких.
Fig. 2. The proportion of patients with complicated course of pulmonary embolism in the studied subgroups
Note: PH – pulmonary hypertension; RV – right ventricle; MV – mechanical ventilation.

Течение ТЭЛА у пациентов при наличии синдрома ХСН характеризовалось склонностью к осложненному варианту заболевания. В указанной подгруппе установлена более высокая частота развития шока/гипотензии [38,1% ($n = 37$) против 23,3% ($n = 14$), $\chi^2 = 4,64$, $p < 0,05$], тяжелой дыхательной недостаточности, потребовавшей проведения ИВЛ [15,5% ($n = 15$) против 5,0% ($n = 3$), $\chi^2 = 4,00$, $p < 0,05$], инфаркт-пневмонии [38,1% ($n = 37$) против 21,7% ($n = 13$), $\chi^2 = 4,64$, $p < 0,05$] и выраженной легочной гипертензии [45,4% ($n = 44$) против 25,0% ($n = 15$), $\chi^2 = 6,55$, $p < 0,05$], что согласуется с результатами клинического обследования и динамикой лабораторных маркеров неблагоприятного прогноза.

В рамках оценки факторов, определяющих прогноз при ТЭЛА, был проведен анализ результатов использования шкалы PESI. Пациенты с ТЭЛА и синдромом ХСН характеризовались более неблагоприятным прогнозом, о чем свидетельствовали большие среднегрупповые значения баллов по шкале PESI (рис. 3) – 114 (89–160) баллов и 2 (1–2) балла при использовании оригинальной и упрощенной версии шкалы соответственно против 81 (67–130) балла и 1 (0–2) балла в группе пациентов, не имевших ХСН.

Структурно-функциональные показатели левых отделов сердца, выявленные при проведении эхокардиографии, свидетельствовали о наличии выраженных изменений у пациентов с ХСН, что представляется законо-

мерным с учетом формирования групп исследования и использования наличия синдрома ХСН в качестве разделяющего признака (табл. 2).

Для пациентов с ТЭЛА при наличии синдрома ХСН характерно течение заболевания на фоне более значимой дисфункции правых отделов сердца, что подтверждается увеличенными линейными размерами ПП и ПЖ (табл. 3). Индекс объема ПП в группе пациентов с ХСН составил 32,3 (29,4–37,9) мл/м² против 29,1 (26,6–32,3) мл/м² ($U = 1583,00$, $p < 0,001$).

Резкое увеличение давления в системе ЛА способствует формированию правожелудочковой систолической дисфункции, которая в условиях наличия ХСН приобретает большую распространенность и степень выраженности. Значения TAPSE в подгруппе с ХСН составили 16 (15–18) мм против 18 (16–21) мм ($U = 1556,00$, $p < 0,001$). Удельный вес пациентов с превышением отношения диаметров ПЖ/ЛЖ 0,9 в подгруппе с синдромом ХСН составил сопоставимое значение с группой сравнения, что с учетом более высокой распространенности дилатации ПЖ [54,6% ($n = 53$) против 25,0% ($n = 15$), $\chi^2 = 13,26$; $p < 0,001$], нарушений локальной сократимости [39,2% ($n = 38$) против 27,3% ($n = 13$), $\chi^2 = 5,18$; $p < 0,05$] и систолической дисфункции ПЖ [58,8% ($n = 57$) против 30,0% ($n = 18$), $\chi^2 = 12,29$, $p < 0,001$] может свидетельствовать о снижении диагностической ценности рассматриваемого показателя в категории пациентов с синдромом ХСН.

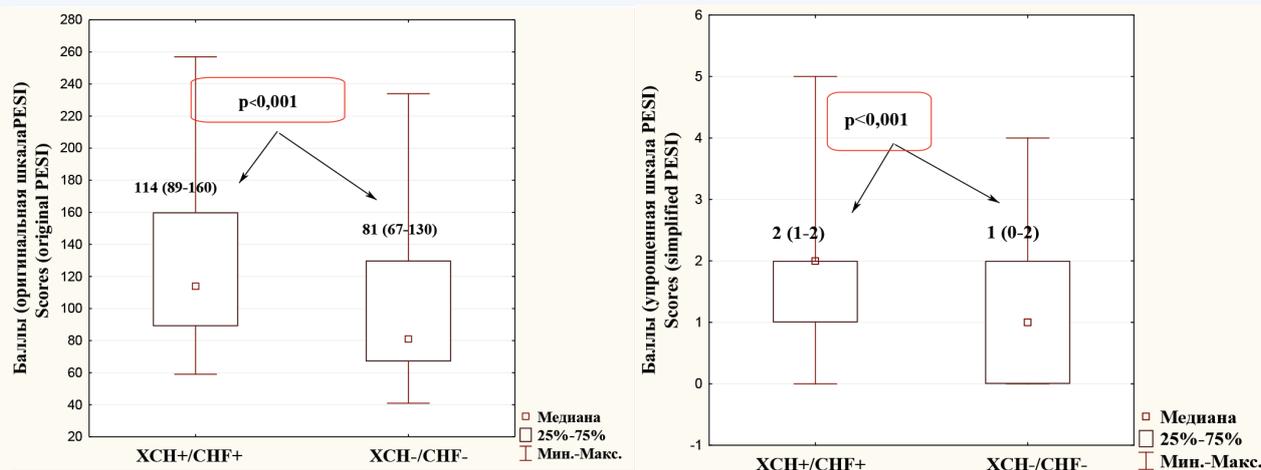


Рис. 3. Медиана и межквартильный интервал значения баллов, полученных при использовании оригинальной и упрощенной шкалы PESI, в исследуемых подгруппах

Fig. 3. Median and interquartile range scores obtained using the original and simplified PESI scales in the studied subgroups

Таблица 2. Эхокардиографические показатели пациентов, характеризующие функцию левых отделов сердца, в исследуемых подгруппах

Table 2. Echocardiographic parameters of patients characterizing the function of the left heart in the studied subgroups

Показатели Variables	ТЭЛА+, XCH+, PE+, CHF+, n = 97	ТЭЛА+, XCH-, PE+ CHF-, n = 60	Статистическая значимость Significance of differences
Аорта, диаметр на уровне аортального клапана, мм Aorta, diameter at the level of aortic valve, mm Me (25–75%)	34 (31–37)	32 (30–34)	$U = 1964,00; p < 0,001$
Передне-задний размер ЛП, мм / LA anteroposterior size, mm Me (25–75%)	42 (39–46)	38 (36–40)	$U = 1099,50; p < 0,001$
Индекс объема ЛП, мл/м ² LA volume index, mL/m ² Me (25–75%)	38 (34–44)	31 (27–33)	$U = 997,00; p < 0,001$
Дилатация ЛП, % (n) LA dilation, % (n)	76,3 (74)	0,0 (0)	$\chi^2 = 86,58, p < 0,001$
КДД ЛЖ, мм LV FDS, mm Me (25–75%)	54 (47–58)	48 (44–51)	$U = 1570,00; p < 0,001$
КСД ЛЖ, мм LV FSS, mm Me (25–75%)	35 (31–41)	30 (27–33)	$U = 1352,00; p < 0,001$
Дилатация ЛЖ, % (n) LV dilation, % (n)	37,1 (36)	0,0 (0)	$\chi^2 = 28,89, p < 0,001$
ФВ ЛЖ, % LV EF, % Me (25–75%)	52 (47–58)	60 (57–65)	$U = 941,50; p < 0,001$
МЖПд, мм IVSTd, mm Me (25–75%)	11 (9–12)	11 (10–12)	–
МЖПс, мм IVSTs, mm Me (25–75%)	15 (13–16)	15 (14–16)	–
Амплитуда МЖП, мм IVS amplitude, mm Me (25–75%)	6 (4–7)	7 (6–9)	$U = 1272,00; p < 0,001$
ЗСЛЖд, мм LVPWTd, mm Me (25–75%)	10 (9–11)	9,5 (9–11)	–
ЗСЛЖс, мм LVPWTs, mm Me (25–75%)	14 (13–17)	15 (14–16)	$U = 1933,50; p < 0,05$
Амплитуда ЗСЛЖ, мм LVPV amplitude, mm Me (25–75%)	7 (5–9)	9 (7,5–10)	$U = 1152,50; p < 0,001$
Индекс ММЛЖ, г/м ² LVMMI, g/m ² Me (25–75%)	107,8 (85,2–126,1)	95,2 (84,9–109,3)	$U = 1260,50; p < 0,05$

Окончание табл. 2
 End of table 2

Показатели Variables	ТЭЛА+, ХСН+, РЕ+, СНФ+, <i>n</i> = 97	ТЭЛА+, ХСН–, РЕ+ СНФ–, <i>n</i> = 60	Статистическая значимость Significance of differences
Индекс локальной сократимости ЛЖ LV Local Contractility Index <i>Me</i> (25–75%)	1,1 (1,0–1,3)	1 (1–1)	$U = 1563,00; p < 0,001$

Примечание: ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, КДД ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСД ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, МЖПс – толщина межжелудочковой перегородки в систолу, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, ЗСЛЖс – толщина задней стенки левого желудочка в систолу, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Note: LA – left atrium; LV – left ventricle; LV FDS – left ventricular final diastolic size; LV FSS – left ventricular final systolic size; LV EF – left ventricular ejection fraction; IVSTd – interventricular septum thickness in diastole; IVSTs – interventricular septum thickness in systole; IVS – interventricular septum; LVPWTd – left ventricular posterior wall thickness in diastole; LVPWTS – left ventricular posterior wall thickness in systole; LVPW – left ventricular posterior wall; LVMMI – left ventricular myocardial mass index.

Таблица 3. Эхокардиографические показатели пациентов, характеризующие функцию правых отделов сердца, в исследуемых подгруппах
Table 3. Echocardiographic parameters of patients characterizing the function of the right heart in the studied subgroups

Показатели Variables	ТЭЛА+, ХСН+, РЕ+, СНФ+, <i>n</i> = 97	ТЭЛА+, ХСН–, РЕ+, СНФ–, <i>n</i> = 60	Статистическая значимость Reliability of differences
Площадь ПП, см ² RA area, cm ² <i>Me</i> (25–75%)	22 (20–24)	18 (18–22)	$U = 1313,00; p < 0,001$
Объем ПП, мл RA volume, ml <i>Me</i> (25–75%)	66 (56–78)	56 (52–66)	$U = 1474,50; p < 0,001$
Индекс объема ПП, мл/м ² RA volume index, ml/m ² <i>Me</i> (25–75%)	32,3 (29,4–37,9)	29,1 (26,6–32,3)	$U = 1583,00; p < 0,001$
Дилатация ПП, % (<i>n</i>) RA dilation, % (<i>n</i>)	70,1 (68)	36,7 (22)	$\chi^2 = 16,94; p < 0,001$
Передне-задний размер ПЖ, мм RV anteroposterior size, mm <i>Me</i> (25–75%)	31 (28–34)	30 (26–32)	$U = 2011,50; p < 0,05$
Размер ПЖ, парастеральное сечение, мм RV size, parasternal section, mm <i>Me</i> (25–75%)	6 39 (36–43)	37 (33–43)	$U = 2143,50; p < 0,05$
Дилатация ПЖ, % (<i>n</i>) RV dilation, % (<i>n</i>)	54, (53)	25,0 (15)	$\chi^2 = 13,26; p < 0,001$
Соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ более 0,9, % (<i>n</i>) RV/LV ratio > 0,9, % (<i>n</i>)	23,7 (23)	30,0 (18)	–
НПВ (выдох), мм IVC (exhale), mm <i>Me</i> (25–75%)	22 (18–26)	20 (18–24)	–
НПВ (вдох), мм IVC (inhale), mm <i>Me</i> (25–75%)	14 (6–19)	9 (6–16)	$U = 1949,00; p < 0,05$
Процент спадания НПВ, % IVC drop rate, % <i>Me</i> (25–75%)	39,1 (27,0–62,0)	52,5 (29,4–68,4)	$U = 1971,00; p < 0,05$
Гипокинез свободной стенки ПЖ, % (<i>n</i>) Depressed contractility of the RV free wall, % (<i>n</i>)	21,6 (21)	13,3 (8)	–
Нарушение локальной сократимости ПЖ, % (<i>n</i>) Impaired local RV contractility, % (<i>n</i>)	39,2 (38)	21,7 (13)	$\chi^2 = 5,18; p < 0,05$
TAPSE, мм TAPSE, mm <i>Me</i> (25–75%)	16 (15–18)	18 (16–21)	$U = 1556,00; p < 0,001$
Систолическая дисфункция ПЖ, % (<i>n</i>) RV systolic dysfunction, % (<i>n</i>)	58,8 (57)	30,0 (18)	$\chi^2 = 12,29; p < 0,001$
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст. Systolic pressure in PA, mm/Hg <i>Me</i> (25–75%)	40 (33–50)	35 (22–46)	$U = 2006,0; p < 0,05$
Диаметр ствола ЛА, мм PA diameter, mm <i>Me</i> (25–75%)	26 (22–29)	26 (22–28)	–

Примечание: ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, НПВ – нижняя полая вена, TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана, ЛА – легочная артерия.

Note: RA – right atrial; RV – right ventricular; LV – left ventricular; IVC – inferior vena cava; TAPSE – tricuspid valve systolic excursion; PA – pulmonary artery.

Возникающая при ТЭЛА перегрузка давлением ПЖ способствует перенапряжению миокарда и стимулирует выработку мозгового натрийуретического пептида (BNP), который в настоящее время рассматривается как маркер неблагоприятного прогноза [2]. С другой стороны, повышенные значения этого показателя являются лабораторным отражением наличия у пациента ХСН. Видимо, указанные закономерности и обуславливают более выраженное повышение BNP у пациентов с ТЭЛА и ХСН. Анализ данных, полученных при проведении лабораторных методов исследования, свидетельствует о том, что ТЭЛА у пациентов с ХСН протекает на фоне более значимого повышения значений лабораторных прогностических показателей [BNP – 395 (204–789) пг/мл против 104,2 (38,9–212) пг/мл, $U = 1162,00$, $p < 0,001$], снижения функции почек [креатинин – 109,6 (92,0–135,9) мкмоль/л против 92 (75,7–118,9) мкмоль/л, $U = 1961,00$, $p < 0,001$; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 50 (39–64) мл/мин/1,73 м² против 66,5 (52,5–88,5) мл/мин/1,73 м²].

Изучение дополнительных маркеров правожелудочковой дисфункции включало анализ значений высокочувствительного тропонина, миокардиального белка, связывающего жирные кислоты, и копептина. Повышение уровня тропонина, высокочувствительного показателя, свидетельствующего о некрозе кардиомиоцитов, у пациентов с ТЭЛА часто отражает повреждение миокарда и дисфункцию ПЖ и ассоциируется с высокой смертностью и осложненностью клинического течения [2, 11]. Полученные у пациентов с синдромом ХСН результаты подтверждают выявленную эхокардиографически большую степень вовлеченности ПЖ. Среднегрупповые значения в подгруппах ХСН+ и ХСН– составили соответственно: высокочувствительный тропонин – 212 (194,5–297,6) нг/мл против 184,8 (168,0–194,8) нг/мл, $U = 279,50$, $p < 0,01$; миокардиальный белок, связывающий жирные кислоты, – 0,37 (0,18–1,2) нг/мл против 0,2 (0,08–0,3) нг/мл, $U = 530,00$, $p < 0,001$; копептин – 0,2 (0,05–0,92) нг/мл против 0,09 (0,04–0,15) нг/мл, $U = 563,00$, $p < 0,01$.

Заключение

1. В подгруппе пациентов с ТЭЛА и ХСН анализ клинических характеристик пациентов продемонстрировал преобладание лиц пожилого и старческого возраста. Об-

ращает на себя внимание высокая распространенность фибрилляции и/или трепетания предсердий в подгруппах пациентов с ХСН, составившая 51,5%.

2. Клиническая картина ТЭЛА у пациентов с синдромом ХСН характеризовалась неспецифичностью, развитием жалоб, характерных как для ТЭЛА, так и для декомпенсации синдрома сердечной недостаточности. Выявлена большая частота встречаемости лиц с развитием обморока или пресинкопального состояния на этапе поступления в стационар среди пациентов с ТЭЛА и ХСН, что может быть фактическим отражением большей выраженности гемодинамических расстройств.

3. Течение ТЭЛА у пациентов при наличии синдрома ХСН характеризуется склонностью к осложненному течению заболевания с большей частотой развития шока/ гипотензии, тяжелой дыхательной недостаточности, потребовавшей проведения ИВЛ, инфаркт-пневмонии и выраженной легочной гипертензии, что согласуется с результатами клинического обследования, динамикой лабораторных маркеров неблагоприятного прогноза и большими среднегрупповыми значениями баллов по шкале PESI.

4. Для пациентов с ТЭЛА при наличии синдрома ХСН характерно течение заболевания на фоне более значимой дисфункции правых отделов сердца, что подтверждается увеличенными линейными размерами ПП и ПЖ. Удельный вес пациентов с превышением отношения диаметров ПЖ/ЛЖ 0,9 в подгруппе с синдромом ХСН составил сопоставимое значение с группой сравнения, что с учетом более высокой распространенности дилатации ПЖ, нарушений локальной сократимости и систолической дисфункции ПЖ может свидетельствовать о снижении диагностической ценности рассматриваемого показателя в категории пациентов с синдромом ХСН.

6. Анализ данных, полученных при проведении лабораторных методов исследования, подтверждает, что ТЭЛА у пациентов с ХСН протекает на фоне более значимого повышения лабораторных маркеров дисфункции и повреждения ПЖ, входящих в модель прогнозирования неблагоприятного исхода ТЭЛА (BNP, высокочувствительный тропонин, миокардиальный белок, связывающий жирные кислоты, копептин, снижение функции почек).

Литература / References

1. Статкевич Т.В., Патеюк И.В., Балыш Е.М., Петрова Е.Б., Моклая Е.В., Левкович И.Э. и др. Тромбоэмболия легочной артерии: особенности течения на фоне хронической сердечной недостаточности. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018;2(2):382–386. Statkevich T.V., Patsiyuk I.V., Balysh E.M., Petrova E.B., Moklaya E.V., Levkovich I.E. et al. Pulmonary embolism: characteristic features of the course in the presence of heart failure. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018;2(2):382–386 (In Russ.).
2. Konstantinides S.V., Meyer G. 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2019;40(42):3453–3455. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz726.
3. Petris A.O., Konstantinides S.V., Tint D., Cimpoes D., Pop C. Therapeutic advances in emergency cardiology: Acute Pulmonary Embolism. *Am. J. Ther.* 2019;26(2):e248–256. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000917.
4. Rosovsky R., Zhao K., Sista A., Rivera-Lebron B., Kabrhel C. Pulmonary embolism response teams: Purpose, evidence for efficacy, and future research directions. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2019;3(3):315–330. DOI: 10.1002/rth.2.12216.
5. Lavender Z., MacNabb M. Pulmonary embolism response team. *JAAPA*. 2019;32(12):52–53. DOI: 10.1097/01.JAA.0000604872.64196.31.
6. Yuriditsky E., Mitchell O.J., Sibley R.A., Xia Y., Sista A.K., Zhong J. et al. Low left ventricular outflow tract velocity time integral is associated with poor outcomes in acute pulmonary embolism. *Vasc. Med.* 2019;10:1358863X19880268. DOI: 10.1177/1358863X19880268.
7. Doherty S. Pulmonary embolism: An update. *Aust. Fam. Physician.* 2017;46(11):816–820.
8. Gupta R., Fortman D.D., Morgenstern D.R., Cooper C.J. Short- and long-term mortality risk after acute pulmonary embolism. *Curr. Cardiol. Rep.* 2018;20(12):135. DOI: 10.1007/s11886-018-1084-6.
9. Hepburn-Brown M., Darvall J., Hammerschlag G. Acute pulmonary embolism: a concise review of diagnosis and management. *Intern. Med. J.* 2019;49(1):15–27. DOI: 10.1111/imj.14145.
10. Bethishou L., Gregorian T., Won K., Lopez K., Tsu L.V. Management of venous thromboembolism in the elderly: A review of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Consult. Pharm.* 2018;33(5):248–261. DOI: 10.4140/TCP.n.2018.248.
11. El-Menyar A., Sathian B., Al-Thani H. Elevated serum cardiac troponin and mortality in acute pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *Respir. Med.* 2019;157:26–35. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.08.011.

Информация о вкладе авторов

Митковская Н.П. предложила концепцию исследования. Статкевич Т.В., Бальш Е.М., Петрова Е.Б., Моклая Е.В., Левкович И.Э. сформировали выборку пациентов и организовали сбор данных.

Статкевич Т.В., Ромбальская А.Р. провели оценку структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, биомаркеров повреждения и дисфункции миокарда в плазме крови, а также факторов, определяющих прогноз при тромбозомболии легочной артерии.

Митковская Н.П., Статкевич Т.В., Бальш Е.М., Петрова Е.Б., Моклая Е.В., Левкович И.Э. принимали участие в обсуждении и интерпретации результатов исследования.

Статкевич Т.В. написала первую версию рукописи, вместе с Митковской Н.П. осуществляли доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругая за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Митковская Наталья Павловна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0002-9088-721X.

E-mail: mitkovskay1@mail.ru.

Статкевич Татьяна Васильевна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0001-6462-4793.

E-mail: forget-me@tut.by.

Бальш Елена Михайловна, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0002-4432-0677.

E-mail: elenashut@tut.by.

Ромбальская Алеся Робертовна, канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной анатомии, Белорусский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0003-4718-9114.

E-mail: rombalskaya@rambler.ru.

Петрова Екатерина Борисовна, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0003-2890-2930.

E-mail: katrin.sk-81@tut.by.

Моклая Елена Викторовна, ассистент кафедры кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0002-3907-6198.

E-mail: alenmoki@mail.ru.

Левкович Инна Эдуардовна, аспирант кафедры кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0002-2498-4206.

E-mail: innalevkovic222@gmail.com.

Статкевич Татьяна Васильевна, e-mail: forget-me@tut.by.

Information on author contributions

Mitkovskaya N.P. proposed research concept. Statkevich T.V., Balysh A.M., Petrova K.B., Moklaya A.V., and Levkovich I.E. formed a sample of patients and organized data collection.

Statkevich T.V. and Rambalskaya A.R. assessed the structural and functional state of the cardiovascular system, biomarkers of damage and myocardial dysfunction in blood plasma, and factors that determined the prognosis for pulmonary embolism.

Mitkovskaya N.P., Statkevich T.V., Balysh A.M., Petrova K.B., Moklaya A.V., and Levkovich I.E. contributed to the discussion and interpretation of the results of the study.

Statkevich T.V. wrote the first draft of the article and, together with Mitkovskaya N.P., finalized the original version of the manuscript for submission.

All authors gave their final consent to the submission of the article and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Natalya P. Mitkovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology and Internal Medicine, Belarusian State Medical University. ORCID 0000-0002-9088-721X.

E-mail: mitkovskay1@mail.ru.

Tatsiana V. Statkevich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Cardiology and Internal Medicine, Belarusian State Medical University. ORCID 0000-0001-6462-4793.

E-mail: forget-me@tut.by.

Alena M. Balysh, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Cardiology and Internal Medicine, Belarusian State Medical University. ORCID 0000-0002-4432-0677.

E-mail: elenashut@tut.by.

Alesia R. Rambalskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Normal Anatomy, Belarusian State Medical University. ORCID 0000-0003-4718-9114.

E-mail: rombalskaya@rambler.ru.

Katsiaryna B. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Cardiology and Internal Medicine, Belarusian State Medical University. ORCID 0000-0003-2890-2930.

E-mail: katrin.sk-81@tut.by.

Alena V. Moklaya, Assistant Professor, Department of Cardiology and Internal Medicine, Belarusian State Medical University. ORCID 0000-0002-3907-6198.

E-mail: alenmoki@mail.ru.

Inna E. Levkovich, Postgraduate Student, Department of Cardiology and Internal Medicine, Belarusian State Medical University. ORCID 0000-0002-2498-4206.

E-mail: innalevkovic222@gmail.com.

Tatsiana V. Statkevich, e-mail: forget-me@tut.by.

Поступила 20.12.2019

Received December 20, 2019

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-123-130>
УДК 616.12-008.46-036.12:616.124.2:612.217:612.73/.74:613.7

Комплексные тренировки дыхательной и скелетной мускулатуры у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–V функционального класса и низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка. Дизайн и обоснование

Ю.Л. Беграмбекова¹, Н.А. Каранадзе¹, В.Ю. Мареев¹, Е.А. Колесникова², Я.А. Орлова¹

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, 1

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

Аннотация

Введение. Ремоделирование дыхательной системы играет важную роль в прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН). Снижение оксигенации дыхательных мышц во время интенсивных физических нагрузок (ФН) у пациентов с ХСН может усиливать дыхательную недостаточность и провоцировать гиперактивацию дыхательного метаболического рефлекса, что усугубляет плохую переносимость нагрузок вследствие снижения перфузии скелетной мускулатуры. Тренировка дыхательных мышц может уменьшать гиперактивацию дыхательного метаболического рефлекса и улучшать переносимость и эффективность аэробных тренировок (АТ) умеренной интенсивности.

Дизайн исследования: проспективное рандомизированное исследование с маскировкой вмешательства. В исследование будут включены 40 взрослых пациентов обоего пола с ХСН II–III функционального класса (ФК) и фракцией выброса (ФВ) $\leq 49\%$. Пациенты будут рандомизированы в соотношении 1 : 1 в активную или контрольную группу. Пациенты из группы активного ведения в течение 4 нед. участвуют в тренировках дыхательной мускулатуры (ДМ) с последующим 12-недельным циклом АТ умеренной интенсивности (ходьба по беговой дорожке). Контрольная группа будет в течение 4 нед. получать имитацию дыхательных тренировок – ДТ (дыхательный тренажер THRESHOLD® IMT с уровнем сопротивления чуть выше 0), также с последующим 12-недельным циклом АТ умеренной интенсивности (ходьба по беговой дорожке).

Основная цель исследования: сравнить влияние различных методов тренировок на функциональные возможности (пик VO_2). Вторичные показатели включают изменения силы дыхательных мышц, сывороточные биомаркеры (NT-proBNP и ST2) и ангиотензин II. Также будут оцениваться качество жизни, связанное со здоровьем (MLWHFQ.23), и психоэмоциональное состояние пациентов. В исследовании запланирован дополнительный анализ с подходящей по характеристикам группой пациентов, которые прошли скрининг, но отказались от участия в исследовании.

Заключение. Пациенты с сердечной недостаточностью (СН) часто отказываются от тренировок из-за симптомов одышки и мышечной слабости. Мы предполагаем, что методика тренировок, основанная на включении тренировок ДМ в качестве первого этапа кардиореабилитации, будет положительно влиять на эффективность последующих АТ у пациентов с ХСН путем уменьшения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadrenalной системы (САС) и повышения дыхательной эффективности.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность, аэробные упражнения, дыхательные упражнения, кардиореабилитация, мозговой натрийуретический пептид, ангиотензин II.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполняется в рамках государственного задания Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Беграмбекова Юлия Леоновна, e-mail: Julia.begrambekova@ossn.ru.

Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (протокол № 4/17 от 27 ноября 2017 г.).
Для цитирования:	Беграмбекова Ю.Л., Каранадзе Н.А., Мареев В.Ю., Колесникова Е.А., Орлова Я.А. Комплексные тренировки дыхательной и скелетной мускулатуры у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–V функционального класса и низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка. Дизайн и обоснование. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):123–130. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-123-130 .

Integrative respiratory and skeletal musculature training in patients with functional class II–IV chronic heart failure and low or intermediate left ventricular ejection fraction: Design and rationale

Julia L. Begrambekova¹, Nino A. Karanadze¹, Vyacheslav Yu. Mareev¹, Elena A. Kolesnikova², Yana A. Orlova¹

¹ Lomonosov Moscow State University,
1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

Abstract

Respiratory system remodeling plays an important role in the progression of congestive heart failure (CHF). Decreased oxygenation of the respiratory muscles during intense physical exertion in patients with CHF may aggravate respiratory failure and provoke hyperactivation of the inspiratory metaboreflex, thereby aggravating exercise intolerance due to a decrease in muscular system perfusion. Respiratory muscle training can minimize the effects of inspiration metaboreflex activation and prolong the duration of exercise.

Trial design. This is a prospective randomized trial with a sham control. The trial will include 40 adult patients of both genders with NYHA II–III CHF and with ejection fraction (EF) \leq 49%. Patients will be randomized in a 1:1 ratio to either Active or Control group. Active group will receive four-week guided respiratory muscles training followed by 12-week guided aerobic training (treadmill walking). Control group will receive four-week sham respiratory muscles training (THRESHOLD® IMT breathing trainer with level slightly above 0), followed by 12 weeks guided aerobic training (treadmill walking). The primary aim is to compare the effect of different training modalities on functional capacity (peak VO_2). Secondary outcome measures include changes in respiratory muscle strength, serum biomarkers (NT-proBNP and ST2) and Angiotensin II. Health-related quality of life (MLwHFQ.23) and psycho-emotional state of patients also will be assessed. The study also planned an additional analysis with a suitable group of patients who were screened but refused to participate in the study.

Conclusion. Heart failure patients often give up exercise due to symptoms of shortness of breath and muscle weakness. We suggest that the training technique based on the inclusion of respiratory muscle training as the first stage of cardiac rehabilitation will positively affect the effectiveness of subsequent aerobic training in patients with heart failure, by reducing the activity of RAAS and SAS and increasing respiratory efficiency.

Keywords:	CHF, aerobic exercise, breathing exercises, cardio rehabilitation, BNP; angiotensin II.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The study had no sponsorship.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Medical Scientific and Educational Center of Moscow State University M.V. Lomonosov (protocol No. 4/17 from 27.11.2017).

For citation:

Begrambekova J.L., Karanadze N.A., Mareev V.Yu., Kolesnikova E.A., Orlova Ya.A. Integrative respiratory and skeletal musculature training in patients with functional class II–IV chronic heart failure and low or intermediate left ventricular ejection fraction: Design and rationale. *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(2):123–130. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-123-130>.

Введение

Патологическое ремоделирование дыхательной системы играет важную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН), а одышка при нагрузке, а затем и в состоянии покоя является одним из основных симптомов заболевания. Дыхательная мускулатура (ДМ), основным компонентом которой является диафрагма, у пациентов с продвинутыми стадиями ХСН характеризуется усилением активности NADPH-оксидазы 2, приводящим к увеличению синтеза супероксидных радикалов [1], что вызывает увеличение апоптоза миоцитов и повышение перекисного окисления белков миофибрилл [2–4]. В результате происходит снижение массы мышечной ткани диафрагмы и инфльтрация ее жировой и соединительной тканью. Патологические последствия изменений, происходящих в ДМ, включают ухудшение функции очищения дыхательных путей и предрасположенность к развитию пневмонии; формирование поверхностного типа дыхания, а затем и различных видов периодического дыхания, приводящих к снижению вентиляции и газообмена и дополнительной симпатической активации по причине укорочения фазы выдоха; невозможность поддержания адекватного уровня вентиляции во время физической активности. Более подробно сложный комплекс патологических нарушений ДМ при ХСН был описан нами ранее [5]. Показано, что пациенты со слабостью ДМ имеют сниженные функциональные возможности и плохой прогноз независимо от других известных прогностических факторов [6]. Остановимся более подробно на роли саркопенических изменений диафрагмальных мышц в патогенезе снижения толерантности к физической нагрузке (ФН) у пациентов с ХСН. В норме любая мышечная активность достаточной интенсивности приводит не только к увеличению кровотока работающих мышц скелетной мускулатуры, но и к увеличению кровоснабжения ДМ (в основном диафрагмы) для обеспечения возросших энергетических потребностей. У здоровых лиц в покое и при незначительной ФН на долю мышц диафрагмы приходится <5% от общего потребления кислорода, однако параллельно с увеличением интенсивности нагрузки доля диафрагмы также возрастает и составляет уже до 15% от общего кровотока. Этот эффект, впервые исследованный С.А. Nagms и соавт. в 1997 г., известен как метаболический рефлекс вдоха [7, 8]. Целью данного механизма является поддержание достаточной доставки кислорода к ДМ для сохранения адекватного уровня легочной вентиляции и в целом кислотно-основного гомеостаза. При наличии саркопении диафрагмальной мускулатуры избыточная активация дыхательного метаболического рефлекса приводит к дополнительной гиперактивации симптоадреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), так как увеличение кровотока к диафрагме за счет увеличения сердечного выброса невозможно или недостаточно. С усугублением левожелудочковой (ЛЖ) недостаточности гиперактивация метаболического рефлекса диафрагмы происходит уже при незначительных физических усилиях и вносит дополнительный вклад в нейрогуморальный

дисбаланс [9]. Таким образом, снижение гиперактивации метаболического рефлекса вдоха представляется перспективной мишенью терапевтического воздействия при ХСН. В последние годы особое внимание уделяется изолированным тренировкам ДМ как методу, который может повышать эффективность тренировок скелетной мускулатуры, особенно у пациентов со снижением силы ДМ. Показано, что изолированные тренировки ДМ увеличивают ее силу и выносливость, уменьшают одышку, параллельно улучшая и переносимость ФН [10]. Однако с помощью дыхательных тренировок (ДТ) можно не только увеличить силу и выносливость ДМ, но и регулировать состояние вегетативной нервной системы путем произвольного управления ритмом дыхательных движений. Было показано, что медленное дыхание снижает гиперактивацию хеморефлекса и повышает чувствительность барорецепторов как у здоровых, так и у пациентов с ХСН [11]. У пациентов с ХСН снижение частоты дыхания до 6 в минуту уменьшало одышку и улучшало скорость газообмена как в покое, так и во время упражнений [11, 12]. В настоящее время тренировки ДМ рекомендуются в качестве начала кардиореабилитации у пациентов с IV функциональным классом (ФК) сердечной недостаточности (СН), а аэробные тренировки (АТ) умеренной интенсивности – для пациентов с СН III ФК СН [13]. Гипотезой нашего исследования является возможность положительного влияния тренировок ДМ на эффективность последующих АТ у пациентов с ХСН путем уменьшения гиперактивации метаболического рефлекса вдоха, а также снижения активности РААС и САС. Насколько нам известно, таких исследований пока не проводилось.

В данной статье представлен дизайн и протокол Интервенционного, проспективного, двойного слепого рандомизированного клинического исследования в двух параллельных группах «Оценка эффективности и безопасности комплексных тренировок дыхательной мускулатуры с последовательным подключением аэробных тренировок по сравнению только с аэробными тренировками у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса и низкой фракцией выброса левого желудочка».

Цели и задачи исследования

Проверка гипотезы о том, что начало физической реабилитации пациентов II–III ФК с ДТ с последующим подключением АТ окажет более выраженное воздействие на клинические и функциональные показатели, чем применяемая рутинно в настоящее время кардиореабилитация с использованием только АТ.

Первичные переменные эффективности

Динамика функционального состояния пациентов – динамика показателя Peak $\dot{V}O_2$ за время исследования (16 нед.) и до конца наблюдения (12 мес.)

Вторичные переменные эффективности

1. Динамика силы ДМ [Максимальное давление на вдохе (P_{imax}) за время исследования (16 нед.) и до конца наблюдения (12 мес.)].

2. Динамика биомаркеров, отражающих миокардиальный стресс: proBNP и ST2 . Динамика уровня А II за время исследования (16 нед.) и до конца наблюдения (12 мес.).

3. Динамика ФК ХСН за время исследования (16 нед.) и до конца наблюдения (12 мес.).

4. Динамика показателей качества жизни и психологического состояния (Миннесотский опросник качества жизни и HADS) за время исследования (16 нед.) и до конца наблюдения (12 мес.).

5. Динамика клинического состояния (количество баллов по шкале оценки клинического состояния – ШОКС) за время исследования (16 нед.) и до конца наблюдения (12 мес.).

Материал и методы

На этапе планирования исследования особое внимание было уделено достижению высокого уровня приверженности к тренировкам под наблюдением специалиста, поскольку было показано, что снижение когнитивных способностей может препятствовать освоению новых навыков у пациентов с ХСН, особенно у пожилых [14]. План исследования предусматривает посещение занятий в Центре не менее 3 раз в неделю в течение 4 мес. Для пациентов с продвинутыми стадиями ХСН логистические проблемы могут быть серьезными особенно зимой. Этот вопрос был учтен при планировании численности изучаемой популяции. Поскольку в исследовании не планировалось оценивать жесткие конечные точки, мы выбрали размер популяции исследования, исходя из соображений возможностей набора и удержания пациентов в исследовании. В исследовании планируется включить 40 пациентов в соотношении 1 : 1.

Набор пациентов

Набор пациентов будет проводиться во время госпитализации по поводу ХСН после стабилизации состояния и амбулаторно. В дальнейшем исследование будет проводиться в амбулаторных условиях. В исследовании примут участие пациенты обоего пола с ХСН II–III ФК, фракцией выброса (ФВ) $\leq 49\%$, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения и подписавшие информированное согласие.

Продолжительность исследования

Общая продолжительность активной фазы исследования для пациента составит 16 нед. Тренировочный процесс состоит из 2 фаз. 1-я фаза (4 нед.) – назначение ДТ или имитации ДТ; 2-я фаза (12 нед.) – АТ умеренной интенсивности. Наблюдение за пациентами будет продолжаться в течение 1 года.

Процедура скрининга

На этапе скрининга всем пациентам будет проведено комплексное обследование: сбор анамнестических данных, объективное обследование, оценка лабораторных показателей (клинический анализ крови, уровень натрия, калия, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации – СКФ по формуле MDRD, мозгового натрийуретического пептида, А II, ST2).

Процедура рандомизации

После получения информированного согласия и прохождения базовых процедур скрининга пациенты рандомизируются в соотношении 1 : 1 в группу дыхательных упражнений или имитации дыхательных упражнений.

В исследовании применяется метод блоковой рандомизации разбивкой по возрасту и полу.

Маскировка вмешательства

Процесс заслепления является исключительно важным методическим инструментом любого рандомизированного клинического исследования, повышающим валидность получаемых данных. Особенно важно минимизировать возможные субъективные составляющие оценки результатов исследования со стороны пациента и исследователя в случае, когда изучаются субъективные/сообщаемые пациентом результаты. На этапе планирования исследования особое внимание было уделено маскировке исследуемого вмешательства. Имитация дыхательных упражнений производится с помощью аппарата для тренировок ДМ Threshold IMT (Healthscan Products Inc., New Jersey, USA). Пациенты проводят тренировки на аппарате с предварительно выставленным давлением, близким к 0, и не осведомлены о том, что их тренировки являются имитацией ДТ.

Мероприятия групп воздействия и контроля

Группа воздействия (ДТ + АТ) – вмешательство представляет собой тренировки ДМ с помощью комплекса дыхательных упражнений в комплексе с АТ.

Группа контроля 1 (ИДТ + АТ) – имитация дыхательных упражнений в комплексе с АТ.

Обучение пациентов

Все пациенты, вошедшие в исследование, пройдут обучение и получат образовательные материалы, предоставленные Обществом специалистов по сердечной недостаточности.

Организация и методика проведения тренировок

Тренировки дыхательной мускулатуры

Тренировки ДМ проходят ежедневно в течение 4 нед. как под контролем инструктора (3 раза в неделю), так и самостоятельно дома. Продолжительность одного занятия – от 20 до 30 мин. ДТ начинаются с 10-минутных разминочных комплексов упражнений, включающих движения в крупных суставах верхней части туловища.

Методика проведения дыхательных тренировок в группе воздействия

Первый этап. Неделя 1. Освоение техники вовлечения в процесс дыхания всех групп ДМ и техники замедления дыхательных движений.

1. Освоение техники брюшного дыхания. Упражнение выполняется в положении сидя с прямой спиной. Обе ладони на животе в районе пупка. В течение 10–15 дыхательных циклов пациентам предлагается дышать таким образом, чтобы на вдохе живот вместе с ладонями поднимался, а на выдохе опускался.

2. Освоение техники грудного дыхания. Упражнение выполняется в положении сидя с прямой спиной. В течение 10–15 дыхательных циклов пациентам предлагается дышать таким образом, чтобы на вдохе грудная клетка вместе с ладонями расширялась, двигаясь в стороны и вверх, а на выдохе сжималась.

3. Освоение техники вовлечения в дыхание верхушек легких. Упражнение выполняется в положении сидя с прямой спиной. В течение 10–15 дыхательных циклов пациентам предлагается дышать таким образом, что-

бы на вдохе ключицы двигались вверх, а на выдохе вниз.

4. Завершение упражнения. Спокойное дыхание в течение 1 мин.

5. Освоение техники замедления дыхательных движений.

Техника попеременного дыхания правой и левой ноздрей. Процесс начинается с левой ноздри. Закрыв правую, пациент делает вдох через левую ноздрю. Затем левая ноздря закрывается, правая открывается. Делается выдох правой ноздрей, а затем вдох правой ноздрей. Описанная последовательность составляет один цикл.

Второй этап дыхательных тренировок. Неделя 2–4. Тренировки ДМ и техники замедления дыхательных движений.

1. Освоение техники «полного» дыхания с вовлечением в процесс дыхания всех групп мышц.

2. Повторение техник брюшного, грудного и ключичного дыхания.

3. Техника замедления дыхательных движений.

Аэробные физические тренировки умеренной интенсивности

В дополнение к дыхательным упражнениям как в активной группе, так и в группе контроля назначаются АТ умеренной интенсивности под наблюдением специалиста в соответствии с правилами, сформулированными в Рекомендациях ОССН по назначению физической реабилитации у пациентов с ХСН [15]. АТ проходят в течение 3 мес. с частотой 3 раза в неделю. Для оценки интенсивности тренировок используется метод резерва частоты сердечных сокращений (РЧСС), хорошо проявивший себя в отношении безопасности для пациентов в исследовании HF-ACTION [16]. РЧСС – это разница между пиковым ЧСС и ЧСС покоя. Пиковая ЧСС определяется по кардиопульмональному тестированию (КПНТ), а ЧСС покоя – через 5 мин отдыха в положении сидя. Для первых 6 контролируемых тренировок диапазон сердечных сокращений тренировки вычисляется как 60% от РЧСС и составляет: ЧСС в покое + 0,6 [Пиковая ЧСС – ЧСС в покое] уд./мин. Для пациентов со значительными симптомами СН первые несколько тренировок интенсивность составляет 50% от РЧСС. До и после каждого периода АТ пациенты выполняют 10-минутные разминочные комплексы упражнений и 10-минутные заминочные комплексы упражнений на вытяжение.

Важно! Так как бета-блокаторы влияют как на ЧСС покоя, так и на ЧСС нагрузки, для того, чтобы вариабельность сердечного ритма отвечала реальному ответу на нагрузку, тренировки будут проходить не ранее чем через 3 ч после приема бета-блокатора. Некоторые пациентов в силу особенностей метаболизма бета-блокаторов не будут способны достигать предписанную РЧСС. У таких пациентов интенсивность тренировок определяется по шкале Борга на уровне 12–14 баллов.

Функциональное тестирование

КПНТ выполняется на этапе скрининга для определения переносимости ФН в соответствии с рекомендациями ОССН и American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation для определения исходного уровня толерантности к ФН. В дальнейшем КПНТ повторяется через 1 и 4 мес. после рандомизации у всех пациентов для определения динамики функциональных пара-

метров и переносимости ФН. Во время проведения КПНТ пациенты мотивируются на достижение максимально возможного уровня ФН, соответствующего 16 баллам по 20-балльной шкале Борга и уровню дыхательной эффективности (VCO_2/VO_2) около 1.10. Исследование будет проводиться на тредмиле SCHILLER CARDIOVIT AT 104 PC Ergo-Spiro. В качестве нагрузочного протокола будет использоваться модифицированный протокол Брюсса – ступенчатый протокол с непрерывно возрастающей ФН, в котором увеличение мощности осуществляется каждые 3 мин за счет увеличения угла наклона дорожки на 5 градусов на первых трех ступенях и скорости движения полотна дорожки в последующем. В течение всего периода производится регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, оценка по методике breath-by-breath каждые 30 с потребления кислорода на 1 кг массы тела, углекислого газа (VCO_2), объема минутной вентиляции (VE), дыхательного резерва (BR), дыхательных эквивалентов по углекислому газу (VE/VCO_2), парциального давления в конце выдоха ($PETCO_2$).

Эхокардиография

Базовое эхокардиографическое тестирование проводится на этапе скрининга и затем на 3-м визите (через 4 мес. после рандомизации). Будут регистрироваться следующие параметры: ФВ ЛЖ, конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объемы (КДО), давление в легочной артерии, состояние клапанов сердца.

Оценка силы дыхательной мускулатуры

Оценка силы ДМ будет производиться с помощью ручного прибора MicroRPM (MicroMedical, Великобритания). Будут определяться максимальное давление выдоха и вдоха в ротовой полости (MIP, MEP) и максимальное назальное давление вдоха (SNIP). Результаты будут представлены в виде абсолютных значений и процента от половозрастной нормы.

Оценка качества жизни

Оценка качества жизни будет производиться с использованием Миннесотского опросника. Этот опросник, специально разработанный для больных с ХСН, содержит 21 вопрос, ответы на которые позволяют определить, насколько имеющаяся ХСН ограничивает физические (функциональные) возможности больного справляться с обычными повседневными нагрузками, социально-экономические аспекты и общественные связи пациента, эмоциональное восприятие жизни.

Оценка психоземotionalного состояния

Наличие симптоматики депрессии и тревожности будет оцениваться с помощью теста HADS/14 – Госпитальной шкалы депрессии и тревоги (Hospital Anxiety and Depression Scale), Приложение 6. Шкала предназначена для скринингового выявления симптомов тревоги и депрессии у пациентов в стационаре. Шкала состоит из 2 подшкал: А (anxious) – «тревога»: D (depression) – «депрессия»: Сумма баллов по каждой из подшкал >10 будет приниматься как критерий наличия клинически выраженной депрессивной и/или тревожной симптоматики. Шкала (HADS) была валидирована у пациентов с инфарктом миокарда, у российских пациентов с ишемической болезнью сердца и в многоцентровом исследовании ШАНС [17]. Анкетирование проводится на этапе

скрининга, на 4-й и 16-й нед. исследования. Пациент заполняет опросник самостоятельно без участия исследователя, до выполнения всех остальных процедур визита.

Статистический анализ

Для сравнения четырех изучаемых групп при нормальном распределении и равенстве дисперсий будет использоваться дисперсионный анализ, а в случае отсутствия нормального распределения и/или равенства дисперсии – тест Краскела – Уоллиса. В случае статистически значимой разницы в последующем будет проведено попарное сравнение с поправкой на множественные сравнения (критерий Тьюки). Проверка данных на соответствие нормальному закону распределения будет осуществляться с помощью критерия Шапиро – Уилка. Анализ категориальных данных будет проводиться с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Для анализа количественных данных планируется использовать следующие критерии: t-критерий Стьюдента (для независимых и зависимых выборок), непараметрический критерий Манна – Уитни (для независимых выборок) и непараметрический критерий Уилкоксона (для зависимых выборок). Так как заранее неизвестен характер распределения данных, применимость статистических критериев будет оценена после завершения сбора данных.

Финансирование исследования

Исследование выполняется в рамках государственного задания Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Дискуссия

Процесс организации кардиореабилитации для пациентов с ХСН и достижения соответствующего уровня приверженности является чрезвычайно сложной зада-

чей. Многие пациенты с ХСН, особенно при длительном течении заболевания, привыкли к низкому уровню физической активности и в некоторой степени адаптировали свою жизнь в соответствии со своими ограниченными физическими возможностями, создавая своего рода «зону комфорта» как в физическом, так и эмоциональном плане [18–20]. Процесс кардиореабилитации, в отличие от других видов лечения ХСН, с которыми пациент до сих пор сталкивался, требует от него значительных усилий и дисциплины, преодоления физической слабости и страхов, особенно в начале процесса. Одышка и слабость мышц нижних конечностей являются ограничивающими факторами для многих пациентов, особенно в начале тренировочного процесса. Включение дыхательных упражнений в качестве подготовительной стадии перед АТ умеренной интенсивности может оптимизировать тренировочный процесс, подготавливая дыхательную систему к повышенным нагрузкам, а также уменьшая гиперактивацию метаболического рефлекса вдоха. Наше исследование призвано ответить на важные вопросы, связанные с эффективностью такого комбинированного подхода к программе кардиореабилитации с точки зрения улучшения функционального состояния пациентов и влияния на их психологический статус и качество жизни. В исследовании также запланирован дополнительный анализ с подходящей по характеристикам группой пациентов, которые прошли скрининг, но отказались от участия в исследовании. Все пациенты группы контроль 2 будут обследованы по тому же плану, что и пациенты активной группы и группы контроль 1.

Еще одной целью исследования будет изучение возможности влияния тренировки ДМ на уровни нейрогуморальной активации и предотвращение компенсаторного увеличения нейрогуморальной активации на начальных этапах АТ.

Литература

1. Barreiro E. Role of protein carbonylation in skeletal muscle mass loss associated with chronic conditions. *Proteomes*. 2016;4(2):18. DOI: 10.3390/teomes4020018.
2. Lenk K., Schuler G., Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(1):9–21. DOI: 10.1007/s13539-010-0007-1.
3. Stasko S.A., Hardin B.J., Smith J.D., Moylan J.S., Reid M.B. TNF signals via neuronal-type nitric oxide synthase and reactive oxygen species to depress specific force of skeletal muscle. *J. Appl. Physiol*. 2013;114(11):1629–1636. DOI: 10.1152/jappphysiol.00871.2012.
4. Rosca M.G., Hoppel C.L. New aspects of impaired mitochondrial function in heart failure. *J. Bioenerg. Biomembr*. 2009;41(2):107–112. DOI: 10.1007/s10863-009-9215-9.
5. Беграмбекова Ю.Л., Каранадзе Н.А., Орлова Я.А. Нарушения системы дыхания при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2019;59(2S):15–24. DOI: 10.18087/cardio.2626.
6. Meyer F.J., Borst M.M., Zugck C., Kirschke A., Schellberg D., Kübler W. et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: Clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001;103(17):2153–2158. DOI: 10.1161/01.CIR.103.17.2153.
7. Harms C.A., Babcock M.A., McClaran S.R., Pegelow D.F., Nিকে G.A., Nelson W.B. et al. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J. Appl. Physiol*. 1997;82(5):1573–1583. DOI: 10.1152/jappphysiol.1997.82.5.1573.
8. Harms C.A., Wetter T.J., McClaran S.R., Pegelow D.F., Nিকে G.A., Nelson W.B. et al. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J. Appl. Physiol*. 1998;85(2):609–618. DOI: 10.1152/jappphysiol.1998.85.2.609.
9. Beniaminovitz A., Lang C.C., LaManca J., Mancini D.M. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002;40(9):1602–1608. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02342-2.
10. Mancini D.M., Henson D., La Manca J., Donchez L., Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91(2):320–329. DOI: 10.1161/01.cir.91.2.320.
11. Joseph C.N., Porta C., Casucci G., Casiraghi N., Maffei M., Rossi M. et al. Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. *Hypertension*. 2005;46(4):714–718. DOI: 10.1161/01.HYP.0000179581.68566.7d.
12. Bernardi L., Gabutti A., Porta C., Spicuzza L. Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. *J. Hypertens*. 2001;19(12):2221–2229. DOI: 10.1097/00004872-200112000-00016.
13. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–164. DOI: 10.18087/cardio.2475.
14. Feola M., Garneri S., Vallauri P., Salvatico L., Vado A., Leto L. et al. Relationship between cognitive function, depression/anxiety and functional parameters in patients admitted for congestive heart failure. *Open Cardiovasc. Med. J*. 2013;7:54–60. DOI: 10.2174/1874192401307010054.
15. Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Беграмбекова Ю.Л., Орлова Я.А., Рылова А.К., Аронов Д.М. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017; 18(1):41–66. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2339.
16. Whellan D.J., O'Connor C.M., Lee K.L., Keteyian S.J., Cooper L.S., Ellis S.J. et al. Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION): Design and rationale. *Am. Heart J*. 2007;153(2):201–211. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.11.007.

17. Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Даниелян М.О., Агеев Ф.Т., Гиляревский С.Р., Беленков Ю.Н. и др. Какие вопросы задаются, и на какие вопросы способны ответить исследования по немедикаментозному лечению пациентов с сердечной недостаточностью. Уроки исследования ШАНС. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014;15(6):383–396.
18. Evangelista L.S., Kagawa-Singer M., Dracup K. Gender differences in

- health perceptions and meaning in persons living with heart failure. *Heart & Lung*. 2001;30(3):167–176. DOI: 10.1067/mhl.2001.114893.
19. Costello J.-A., Boblin S. What is the experience of men and women with congestive heart failure? *Can. J. Cardiovasc. Nurs.* 2004;14(3):9–20.
20. Zambroski C.H. Qualitative analysis of living with heart failure. *Heart & Lung*. 2003;32(1):32–40. DOI: 10.1067/mhl.2003.10.

References

1. Barreiro E. Role of protein carbonylation in skeletal muscle mass loss associated with chronic conditions. *Proteomes*. 2016;4(2):18. DOI: 10.3390/proteomes4020018.
2. Lenk K., Schuler G., Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(1):9–21. DOI: 10.1007/s13539-010-0007-1.
3. Stasko S.A., Hardin B.J., Smith J.D., Moylan J.S., Reid M.B. TNF signals via neuronal-type nitric oxide synthase and reactive oxygen species to depress specific force of skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 2013;114(11):1629–1636. DOI: 10.1152/jappphysiol.00871.2012.
4. Rosca M.G., Hoppel C.L. New aspects of impaired mitochondrial function in heart failure. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2009;41(2):107–112. DOI: 10.1007/s10863-009-9215-9.
5. Begrambekova Y.L., Karanadze N.A., Orlova Y.A. Alterations of the respiratory system in heart failure. *Kardiologija*. 2019;59(2S):15–24 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2626.
6. Meyer F.J., Borst M.M., Zugck C., Kirschke A., Schellberg D., Kübler W. et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: Clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001;103(17):2153–2158. DOI: 10.1161/01.CIR.103.17.2153.
7. Harms C.A., Babcock M.A., McClaran S.R., Pegelow D.F., Nিকে G.A., Nelson W.B. et al. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J. Appl. Physiol.* 1997;82(5):1573–1583. DOI: 10.1152/jappp.1997.82.5.1573.
8. Harms C.A., Wetter T.J., McClaran S.R., Pegelow D.F., Nিকে G.A., Nelson W.B. et al. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J. Appl. Physiol.* 1998;85(2):609–618. DOI: 10.1152/jappp.1998.85.2.609.
9. Benjaminovitz A., Lang C.C., LaManca J., Mancini D.M. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40(9):1602–1608. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02342-2.
10. Mancini D.M., Henson D., La Manca J., Donchez L., Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91(2):320–329. DOI: 10.1161/01.cir.91.2.320.

11. Joseph C.N., Porta C., Casucci G., Casiraghi N., Maffei M., Rossi M. et al. Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. *Hypertension*. 2005;46(4):714–718. DOI: 10.1161/01.HYP.0000179581.68566.7d.
12. Bernardi L., Gabutti A., Porta C., Spicuzza L. Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. *J. Hypertens.* 2001;19(12):2221–2229. DOI: 10.1097/00004872-200112000-00016.
13. Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Y.L., Vasyuk Y.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: Chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologija*. 2018;58(6S):8–164 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2475.
14. Feola M., Garneri S., Vallauri P., Salvatico L., Vado A., Leto L. et al. Relationship between cognitive function, depression/anxiety and functional parameters in patients admitted for congestive heart failure. *Open Cardiovasc. Med. J.* 2013;7:54–60. DOI: 10.2174/1874192401307010054.
15. Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Begrambekova Yu.L., Orlova Ya.A., Rylova A.K., Aronov D.M. et al. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian Heart Failure Society. *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):41–66 (In Russ.). DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2339.
16. Whellan D.J., O'Connor C.M., Lee K.L., Keteyian S.J., Cooper L.S., Ellis S.J. et al. Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION): Design and rationale. *Am. Heart J.* 2007;153(2):201–211. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.11.007.
17. Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Danielyan M.O., Ageev F.T., Gilyarevskiy S.R., Belenkov Yu.N. et al. What questions are asked and answered by studies of non-drug treatment in patients with heart failure. Lessons from the CHANCE study. *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15(6):383–396 (In Russ.).
18. Evangelista L.S., Kagawa-Singer M., Dracup K. Gender differences in health perceptions and meaning in persons living with heart failure. *Heart & Lung*. 2001;30(3):167–176. DOI: 10.1067/mhl.2001.114893.
19. Costello J.-A., Boblin S. What is the experience of men and women with congestive heart failure? *Can. J. Cardiovasc. Nurs.* 2004;14(3):9–20.
20. Zambroski C.H. Qualitative analysis of living with heart failure. *Heart & Lung*. 2003;32(1):32–40. DOI: 10.1067/mhl.2003.10.

Информация о вкладе авторов

Беграмбекова Ю.Л. – разработка протокола исследования, подготовка текста статьи.

Каранадзе Н.А. – сбор и анализ литературных источников, разработка методик исследования.

Мареев В.Ю. – окончательное утверждение содержания для публикации статьи.

Колесникова Е.А. разработка методик и концепции исследования.

Орлова Я.А. – разработка концепции, окончательное утверждение содержания статьи для публикации.

Сведения об авторах

Беграмбекова Юлия Леоновна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; ведущий научный сотрудник, отдел возраст-ассоциированных заболеваний, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0001-7992-6081.

E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru.

Каранадзе Нино Амирановна, научный сотрудник, отдел возраст-ассоциированных заболеваний, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-1072-3670.

E-mail: dr.karanadze@gmail.com.

Information on author contributions

Begrambekova Yu.L. – development of research protocol and preparation of the manuscript.

Karanadze N.A. – collection and analysis of literature sources and development of research methods.

Mareev V.Yu. – final approval of the manuscript for publication.

Kolesnikova E.A. – development of research methods and concepts.

Orlova Ya.A. – development of the concept and final approval of the manuscript for publication.

Information about the authors

Julia L. Begrambekova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine; Leading Research Scientist, Department of Age-Associated Diseases, Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0001-7992-6081.

E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru.

Nino A. Karanadze, Research Scientist, Department of Age-Associated Diseases, Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0002-1072-3670.

E-mail: dr.karanadze@gmail.com.

Vyacheslav Yu. Mareev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Scientist, Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow



Мареев Вячеслав Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-7285-2048.

E-mail: prof_mareev@ossn.ru.

Колесникова Елена Александровна, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. ORCID 0000-0001-8675-7167.

E-mail: ekolesnikova2701@gmail.com.

Орлова Яна Артуровна, д-р мед. наук, заведующий кафедрой терапии факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; руководитель отдела возраст-ассоциированных заболеваний, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-8160-5612.

E-mail: 5163002@bk.ru.

 **Беграмбекова Юлия Леоновна**, e-mail: Julia.begrambekova@ossn.ru.

State University. ORCID 0000-0002-7285-2048.

E-mail: prof_mareev@ossn.ru.

Elena A. Kolesnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Disease Propedeutics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID 0000-0001-8675-7167.

E-mail: ekolesnikova2701@gmail.com.

Yana A. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Head of the Department of Age-Associated Diseases, Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0002-8160-5612.

E-mail: 5163002@bk.ru.

 **Julia L. Begrambekova**, e-mail: Julia.begrambekova@ossn.ru.

Received March 27, 2020

Поступила 27.03.2020

Предоперационное применение контрастной магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией, подвергнутых хирургической реконструкции левого желудочка

А.С. Пряхин, В.М. Шипулин, С.Л. Андреев, Е.А. Александрова, В.В. Шипулин, Е.А. Кужелева, А.А. Гарганеева, В.Ю. Усов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Цель исследования: выявление значимости показателей жизнеспособности миокарда, рассчитанных по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием, в качестве предикторов неблагоприятного течения послеоперационного периода при хирургическом лечении пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП).

Материал и методы. В период с марта 2013 г. по декабрь 2017 г. 178 пациентам было выполнено хирургическое лечение по поводу ИКМП. Всем пациентам предоперационно выполнялась МРТ сердца с парамагнитным контрастированием.

Результаты. По результатам логистического регрессионного анализа выявлено, что объемные показатели левого желудочка (ЛЖ), а также объем остаточного жизнеспособного миокарда (ЖМ), рассчитанные с помощью МРТ с отсроченным контрастированием, являются важными предикторами благоприятного и осложненного течения послеоперационного периода у пациентов с ИКМП. У пациентов с остаточным ЖМ ЛЖ более 64,5% возможно выполнение процедуры хирургической реконструкции ЛЖ (ХРЛЖ) с низким риском осложнений в раннем послеоперационном периоде (ОР 8,25; 95% ДИ: 1,45–46,8; $p = 0,017$). Таким образом, МРТ сердца с отсроченным парамагнитным контрастированием является важным методом, способствующим предоперационному определению когорты пациентов с ИКМП, способных получить наибольшую выгоду от ХРЛЖ.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, магнитно-резонансная томография, хирургическая реконструкция левого желудочка.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 184 от 30 апреля 2019 г.).
Для цитирования:	Пряхин А.С., Шипулин В.М., Андреев С.Л., Александрова Е.А., Шипулин В.В., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Усов В.Ю. Предоперационное применение контрастной магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией, подвергнутых хирургической реконструкции левого желудочка. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):131–139. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-131-139 .

Preoperative contrast-enhanced magnetic resonance imaging in ischemic cardiomyopathy patients undergoing surgical left ventricular reconstruction

Andrey S. Pryakhin, Vladimir M. Shipulin, Sergey L. Andreev,
Ekaterina A. Aleksandrova, Vladimir V. Shipulin, Alla A. Garganeeva,
Elena A. Kuzheleva, Wladimir Y. Ussov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Purpose. The aim of this study was to identify the significance of myocardial viability indicators calculated based on cardiac magnetic resonance imaging (MRI) with delayed contrast, as predictors of the adverse course of postoperative period in the surgical treatment of patients with ischemic cardiomyopathy.

Material and Methods. A total of 178 patients underwent surgical treatment for ischemic cardiomyopathy from March, 2013 to December, 2017. All patients underwent preoperative cardiac MRI scan with paramagnetic contrast.

Results. The logistic regression analysis showed that the left ventricular volumetric indicators and the amount of residual viable myocardium, calculated using delayed contrast-enhanced MRI, were the essential predictors of favorable and complicated course of postoperative period in ischemic cardiomyopathy patients. In patients with a residual viable left ventricular myocardium amount over 64.5%, surgical ventricular reconstruction procedure may be performed with a low risk of early postoperative complications (OR 8.25, 95% CI 1.45-46.8, $p = 0.017$).

Conclusion. Cardiac MRI with delayed paramagnetic contrasting is a valuable method contributing to the preoperative identification of a cohort of ischemic cardiomyopathy patients who can benefit the most from surgical left ventricular reconstruction.

Keywords:	chronic heart failure, ischemic cardiomyopathy, magnetic resonance imaging, reconstruction of the left ventricle.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (protocol No. 184 from 30.04.2019).
For citation:	Pryakhin A.S., Shipulin V.M., Andreev S.L., Aleksandrova E.A., Shipulin V.V., Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Ussov W.Y. Preoperative contrast-enhanced magnetic resonance imaging in ischemic cardiomyopathy patients undergoing surgical left ventricular reconstruction. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):131–139. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-131-139 .

Введение

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является методом, обладающим уникальной способностью оценивать наличие жизнеспособного (ЖМ) и необратимо поврежденного миокарда в течение одного исследования, а также позволяет получить информацию о глобальной функции левого желудочка (ЛЖ), о его региональной сократимости [13]. Важными преимуществами МРТ по сравнению с альтернативными методами визуализации ЖМ является превосходная пространственная визуализация, возможность распознавать зоны нежизнеспособного миокарда, обеспечение точной количественной оценки жизнеспособной ткани ЛЖ. Способность МРТ к обнаружению рубцовой ткани ЛЖ является надежной методикой, имеющей чувствительность 83% и специфичность 88% [4]. Преимущества данного метода становятся особенно очевидными у пациентов с ишемической кардиомиопати-

ей (ИКМП) [5]. Течение данного состояния, характеризующегося дисфункцией миокарда вследствие неадекватной коронарной перфузии, выражено коррелирует с процессами фиброобразования миокарда, изменением размеров и формы ЛЖ (так называемым «ремоделированием сердца») [6, 7]. Процесс ремоделирования, начинаясь в острый период инфаркта миокарда (ИМ), продолжается значительно дольше течения самого заболевания. Некроз кардиомиоцитов, распространение фиброза, перестройка клеточного матрикса – это основные процессы, протекающие в миокарде, и именно они ответственны за редукцию сократительной функции и изменение механических свойств миокарда в результате ремоделирования [7, 8]. Лекарственная терапия (ЛТ) при ИКМП, как правило, имеет низкую эффективность, зачастую требуется хирургическое вмешательство. Стоит отметить, что вопрос эффективного лечения пациентов с ИКМП

является одним из самых сложных в современной сердечно-сосудистой хирургии. Это обусловлено не только большой распространенностью заболевания, но и отсутствием единых и общепринятых подходов к диагностике и хирургическому лечению данной патологии.

Несмотря на множество отечественных и зарубежных работ, посвященных хирургии ИКМП, вопросы течения данного заболевания после хирургического лечения в зависимости от исходных показателей жизнеспособности миокарда ЛЖ остаются актуальными,

Цель исследования: выявление значимости показателей жизнеспособности миокарда, рассчитанных по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием, в качестве предикторов неблагоприятного течения послеоперационного периода при хирургическом лечении пациентов с ИКМП.

Материал и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. В данное ретроспективное исследование были включены 178 пациентов, которым в период с марта 2013 г. по декабрь 2017 г. в отделении сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ выполнялись хирургические вмешательства по поводу

ИКМП. Критериями включения в исследование являлись: фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 40%, конечно-систолический индекс (КСИ) ЛЖ более 60 мл/м², инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, сердечная недостаточность (СН) II–IV функционального класса (ФК) по NYHA, многососудистое гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение коронарных артерий (КА). Критериями исключения из исследования являлись: органические пороки сердца ревматической и инфекционной этиологии, ИМ острой стадии, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сопутствующая патология, являющаяся противопоказанием к операции с искусственным кровообращением (ИК), наличие правожелудочковой недостаточности.

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Концепция хирургического лечения ИКМП представляет собой сочетание методик реваскуляризации миокарда, хирургической реконструкции ЛЖ (ХРЛЖ) и реконструкции митрального клапана (МК) (принцип Triple V) [8]. Пациенты были разделены на две группы согласно проведенному типу хирургического лечения: коронарного шунтирования КШ (группа I, $n = 109$) и КШ в сочетании с ХРЛЖ (группа II, $n = 69$).

Таблица 1. Характеристика групп сравнения
Table 1. Clinical characteristics of comparison groups

Показатели Parameters	КШ (группа I) CABG (Group I)	КШ + ХРЛЖ (группа II) CABG + SVR (Group II)	<i>p</i> -value
Количество пациентов, <i>n</i> Patients, <i>n</i>	109	69	
Возраст, лет Age, years	61 [56,5; 65]	58 [54; 63]	0,048
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%):			
– Мужской – Male	105 (96,3)	67 (97,1)	0,781
– Женский – Female	4 (3,7)	2 (2,9)	
Индекс массы тела, кг/м ² BMI, kg/m ²	28 [24,7; 31,25]	28,08 [25,15; 31,03]	0,948
СД 2-го типа, <i>n</i> (%) Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	29 (26,6)	8 (11,6)	0,016
ФК СН по NYHA, <i>n</i> (%): HF NYHA functional class, <i>n</i> (%):			
– I	0	0	0,045
– II	52 (47,3)	40 (58,0)	
– III	53 (48,4)	26 (39,1)	
– IV	4 (3,6)	2 (2,9)	
ФК стенокардии напряжения, <i>n</i> (%): CCS grading of angina pectoris, <i>n</i> (%):			
– I	2 (1,8)	5 (7,2)	0,027
– II	29 (26,6)	29 (42,0)	
– III	75 (68,8)	34 (49,3)	
– IV	3 (2,8)	1 (1,4)	
ГБ 3-й стадии, <i>n</i> (%) Hypertension, <i>n</i> (%)	102 (93,6)	51 (73,9)	0,379
Дислипидемия, <i>n</i> (%) Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	75 (68,8)	51 (73,9)	0,465
ХПН, <i>n</i> (%) CKD, <i>n</i> (%)	10 (9,2)	6 (8,7)	0,913
ХОБЛ, <i>n</i> (%) COPD, <i>n</i> (%)	30 (27,5)	16 (23,2)	0,520
ХИМ, <i>n</i> (%) CCI, <i>n</i> (%)	28 (25,7)	13 (18,8)	0,290
ЧКВ в анамнезе, <i>n</i> (%) PCI, <i>n</i> (%)	25 (22,9)	17 (24,6)	0,709

Окончание табл. 1
 End of table 1

Показатели Parameters	КШ (группа I) CABG (Group I)	КШ + ХРЛЖ (группа II) CABG + SVR (Group II)	p-value
Euroscore II, %	4,29 [2,59; 6,1]	3,81 [2,27; 5,07]	0,094
Hb, г/л Hb, g/L	140,5[134; 155,2]	147[135; 159]	0,202
Поражения ствола ЛКА более 50%, n (%) LCA stenosis over 50%, n (%)	15 (16,9)	5 (10,9)	0,354
Пораженные КА, n (%): Lesioned coronary arteries, n (%):			
– 1	4 (3,7)	15 (21,7)	<0,001
– 2	21 (19,4)	19 (27,5)	
– 3	53 (49,1)	19 (27,5)	
– 4	28 (25,9)	10 (14,5)	
КДО ЛЖ, мл LV EDV, mL	199 [183; 233,5]	222 [207,5; 256,5]	0,001
КСО ЛЖ, мл LV ESV, mL	135 [120; 166,5]	148 [128; 179,5]	0,040
ФВ ЛЖ, % LV EF, %	32,0 [27,5; 35,5]	34,0 [28,5; 37,5]	0,199
КДИ ЛЖ, мл/м ² LV EDVI, ml/m ²	101,8 [91,59; 123,14]	111,87 [103,04; 129,4]	0,001
КСИ ЛЖ, мл/м ² LV ESVI, mL/m ²	67,39 [61,00; 84,98]	73,54 [65,95; 88,48]	0,260
Регургитация МК > 2-й ст. MV regurgitation grade > 2	43 (39,4)	8 (11,5)	< 0,001
СДПЖ, мм рт. ст. RVSP, mmHg	40,9 [31,5; 52,1]	36,5 [25,5; 53,5]	0,380

Примечание: СД – сахарный диабет, ФК – функциональный класс, СН – сердечная недостаточность, ГБ – гипертоническая болезнь, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХИМ – хроническая ишемия мозга, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЛКА – левая коронарная артерия, КА – коронарные артерии, КСО – конечно-систолический объем, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДИ – конечно-диастолический индекс, КСИ – конечно-систолический индекс, МК – митральный клапан, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке.

Note: BMI – body mass index, CCI – chronic cerebral ischemia, CKD – chronic kidney disease, COPD – chronic obstructive pulmonary diseases, Hb – hemoglobin, HF – heart failure, LCA – left coronary artery, LV EDV – left ventricular end-diastolic volume, LV ESV – left ventricular end-systolic volume, LV EF – left ventricular ejection fraction, LV EDVI – left ventricular systolic volume index, LV ESVI – left ventricular end-systolic volume index, MV – mitral valve, NYHA – New York Heart Association, PCI – percutaneous intervention, RVSP – right ventricular systolic pressure.

МРТ проводилась предоперационно на томографе Toshiba Vantage Titan с индукцией поля 1,5 T, снабженном системой синхронизации с электрокардиограммой. Все этапы сканирования выполнялись при задержке пациентом дыхания на выдохе длительностью от 6–8 до 12–14 с. Внутривенная инъекция контрастного вещества осуществлялась через 30–35 мин после получения ориентировочных срезов толщиной 8 мм, серий киноизображений и T1-, T2-взвешенных изображений. В качестве контрастирующих агентов для выявления постинфарктных рубцовых изменений в отсроченную фазу применялись препараты на основе хелатных комплексов гадолиния («Гадовист» 1,0). Полученные данные обрабатывались полуавтоматическим методом с помощью специального программного обеспечения Segment v1.9. Полученные изображения позволяли оценить следующие параметры: размеры камер сердца и показатели глобальной сократительной функции ЛЖ (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ), массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ), процентное содержание рубцовой ткани ЛЖ, процентное содержание ЖМ ЛЖ, массу ЖМ ЛЖ. Основные показатели МРТ сердца с контрастированием в группе КШ + ХРЛЖ представлены в таблице 2.

Статистической обработке были подвергнуты данные предоперационного исследования пациентов, результаты ближайшего и отдаленного послеоперационных

периодов. Обработка результатов проводилась с помощью программного комплекса SPSS 23.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA) в сочетании с пакетом R for Windows (R Development Core Team, Vienna, Austria). С целью проверки принадлежности анализируемых данных нормальному закону распределения применялся критерий Колмогорова – Смирнова.

Таблица 2. Предоперационные показатели магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием в группах сравнения

Table 2. Preoperative parameters of contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in comparison groups

Показатели Parameters	КШ (группа I)	КШ + ХРЛЖ (группа II)	p-value
КДО ЛЖ, мл LV EDV, mL	232,0 [190; 256,75]	236,5 [204,45; 269,0]	0,456
КСО ЛЖ, мл LV ESV, mL	163,7 [134,6; 190,0]	178,5 [144,97; 200,00]	0,379
ФВ ЛЖ, % LV EF, %	28,4 [25,0; 34,0]	28,3 [24,0; 33,85]	0,737
ММ ЛЖ, г LV MM, g	214,5 [178,75; 236,62]	210,0 [195,3; 278,75]	0,395
% остаточного ЖМ ЛЖ Residual viable LV myocardium, %	71,0 [63,5; 80,0]	66,0 [58,0; 73,8]	0,030

Количественные данные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывались с помощью среднего значения (M) и стандартного отклонения (StD) в виде $M \pm StD$; при неизвестном законе распределения – с помощью медианы (Me) и 1-го и 3-го интерквартильных интервалов ($Q_{25}-Q_{75}$) в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Качественные данные описывались частотой встречаемости или ее процентом. В случае нормального закона распределения для проверки значимости различий количественных показателей в сравниваемых группах использовался t-критерий; критерий Манна – Уитни применялся в случае неизвестного закона распределения. Для проверки значимости различия качественных данных использован критерий χ -квадрат (или точный критерий Фишера в тех случаях, когда χ -квадрат провести невозможно). С помощью ROC-анализа выполнялось определение площади под кривой, чувствительности и специфичности показателя, а также определение точек отсечения для определения значимых предикторов летальности и осложнений в ранние и отдаленные сроки после оперативного лечения. Затем на основе полученных с помощью ROC-анализа точек отсечения проводился логистический регрессионный анализ с целью определения рисков неблагоприятных исходов лечения. Результаты логистического регрессионного анализа представлены в виде отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Все статистические различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Интраоперационное время ишемии миокарда в группе I составило 72,0 [55,5; 100,0] мин, в группе II – 103,5 [81,25; 118,5] мин ($p = 0,002$). Общее время ИК в группах сравнения составило: в группе I – 114,0 [94,0; 165,0] мин, в группе II – 147,0 [112,5; 171,5] мин ($p = 0,002$). Индекс шунтирования КА в группе I составил $2,8 \pm 0,84$, в группе II – $2,35 \pm 0,97$ ($p = 0,156$). С целью профилактики и

коррекции периоперационной СН в 18 (31,0%) случаях применялось вспомогательное кровообращение в виде методики внутриаортальной баллонной контрапульсации (ВАБК): в 10 случаях – в группе КШ, в 8 случаях – в группе КШ + ХРЛЖ. Ретроспективно проводилась попытка анализа влияния основных предоперационных переменных у пациентов с ИКМП на вероятность необходимости постановки ВАБК в раннем послеоперационном периоде. При проведении ROC-анализа по представленным выше предоперационным переменным выявлено, что процент оставшегося ЖМ менее 68,5% (ОР 4,75; 95% ДИ: 1,7–13,3; $p = 0,03$), рассчитанный на основе МРТ сердца, является предиктором необходимости в ВАБК у пациентов с ИКМП в раннем послеоперационном периоде (рис. 1А). Также значимым предиктором являлся предоперационный КСИ ЛЖ более 84,5 мл/м² (ОР 15,75; 95% ДИ: 4,17–59,4; $p = 0,01$), рассчитанный по данным МРТ (рис. 1Б). Стоит отметить, что остальные предоперационные показатели, такие как данные эхокардиографии – ЭхоКГ (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ, ударный объем – УО ЛЖ), не показали статистической значимости при расчете риска имплантации ВАБК при хирургическом лечении пациентов с ИКМП.

Госпитальная летальность после проводимых хирургических процедур составила 2 (6,8%) пациента в группе КШ + ХРЛЖ и 2 (6,8%) пациента – в группе КШ ($p = 0,951$). По времени респираторной поддержки (ИВЛ), продолжительности инотропной поддержки в раннем послеоперационном периоде не было получено статистически значимых различий между группами ($p = 0,927$ и $p = 0,812$ соответственно). По частоте осложненности послеоперационного периода группы не различались. Осложненный послеоперационный период наблюдался в 11 (37,9%) случаях в группе I и в 11 (37,9%) случаях – в группе II. При сравнении групп по времени пребывания в реанимационном отделении статистически значимых различий также не было получено ($p = 0,780$)

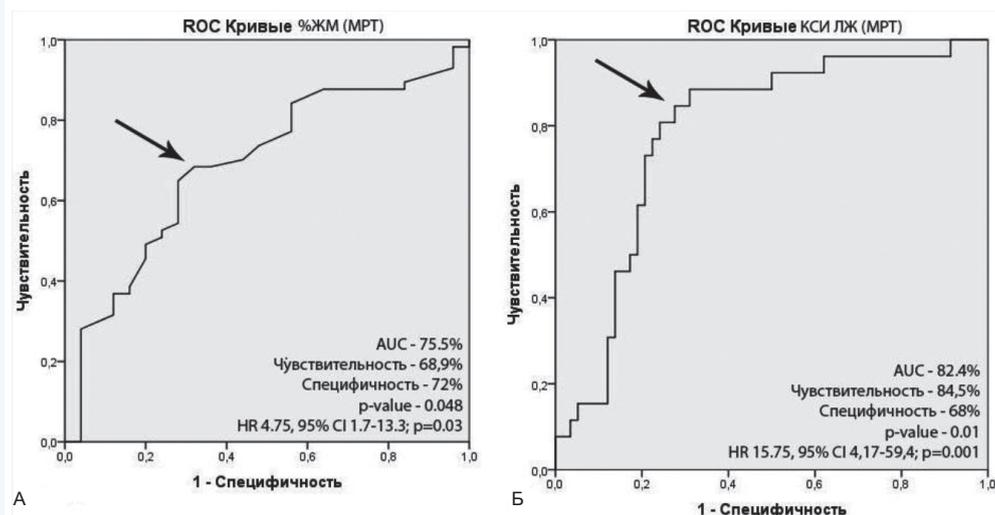


Рис. 1. ROC-кривые показателей остаточного жизнеспособного миокарда и конечно-систолического индекса левого желудочка по отношению к вероятности постановки внутриаортальной баллонной контрапульсации. А – ROC-кривая по показателю % жизнеспособного миокарда, Б – ROC-кривая по показателю конечно-систолического индекса левого желудочка

Примечание: AUC – площадь под кривой, HR – отношение рисков, CI – доверительный интервал. Стрелками указаны точки деления показателей на группы.

Fig. 1. ROC curves of the residual vital myocardium and left ventricular end-systolic index values relative to the probability of intra-aortic balloon counterpulsation administration. A – ROC curve of vital myocardium percentage, B – ROC curve of the left ventricular end-systolic volume index
Note: AUC – area under the curve, HR – hazard ratio, CI – confidence interval. The arrows indicate the points of dividing the indicators into groups.

Критериями осложненности послеоперационного периода в данном исследовании после КШ и КШ в сочетании с ХРЛЖ являлись: СН, потребовавшая применения методик вспомогательного кровообращения (ВАБК, экстракорпоральная мембранная оксигенация – ЭКМО); длительная (более 24 ч) инотропная и вазопрессорная поддержка; нахождение в палате интенсивной терапии более 2 сут.

Также проводился анализ влияния основных предоперационных переменных МРТ у пациентов с ИКМП на вероятность осложненного раннего послеоперационного периода после операции КШ. При проведении ROC-анализа по представленным выше предоперационным переменным выявлено, что КСИ ЛЖ более 88,8 мл/м² (ОР 11,25; 95% ДИ: 2,4751,04; $p = 0,002$), рассчитанный на основе МРТ, является предиктором осложненного после-

операционного периода у пациентов с ИКМП после КШ (рис. 2А). Показатель предоперационной ФВ ЛЖ менее 28,2% (ОР 10,61; 95% ДИ: 2,05–54,95; $p = 0,005$), рассчитанной на основе МРТ, также является предиктором осложненного послеоперационного периода у пациентов с ИКМП после КШ (рис. 2Б).

При проведении анализа влияния основных предоперационных переменных МРТ у пациентов с ИКМП после КШ в сочетании с ХРЛЖ выявлены значимые предикторы осложненного раннего послеоперационного периода по данным МРТ с парамагнитным контрастированием. Отмечено, что КДИ ЛЖ более 118,4 мл/м² (ОР 6,87; 95% ДИ: 1,34–35,05; $p = 0,020$) является предиктором осложненного послеоперационного периода у пациентов с ИКМП после КШ в сочетании с ХРЛЖ (рис. 3А).

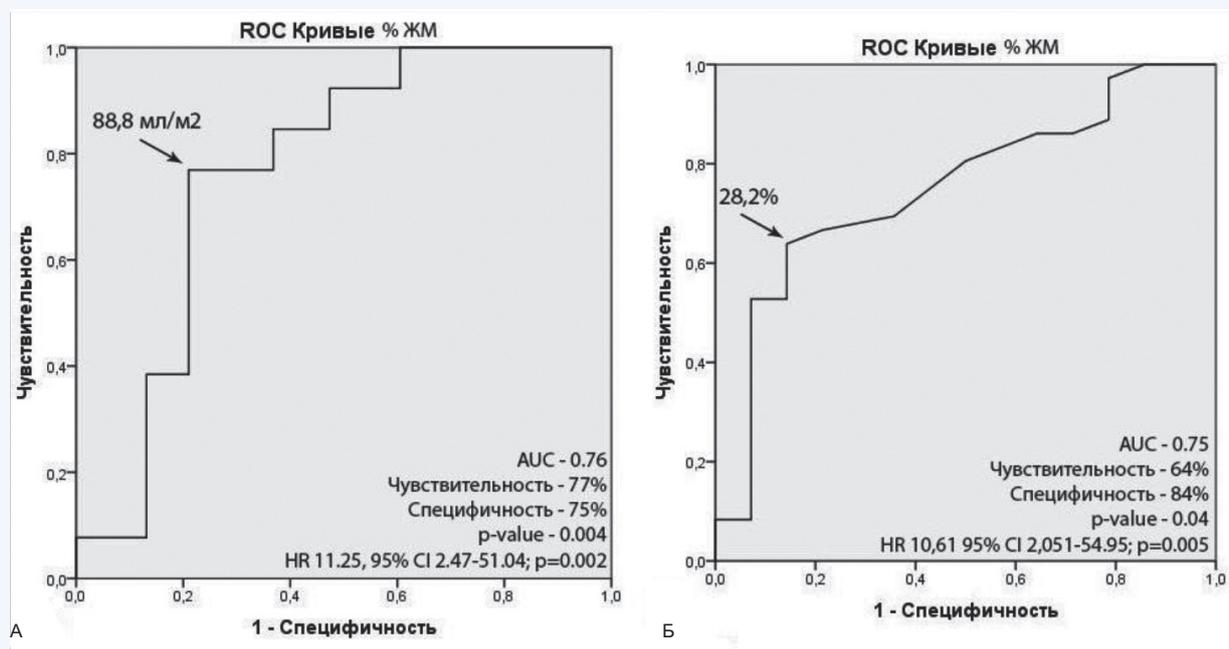


Рис. 2. ROC-кривые предоперационных показателей конечно-систолического индекса и фракции выброса левого желудочка по отношению к вероятности осложненного послеоперационного периода после операции коронарного шунтирования у пациентов с ишемической кардиомиопатией. А – ROC-кривая по показателю конечно-систолического индекса левого желудочка, Б – ROC-кривая по показателю фракции выброса левого желудочка
Примечание: AUC – площадь под кривой, HR – отношение рисков, CI – доверительный интервал. Стрелками указаны точки разделения показателей на группы.

Fig. 2. ROC curves of the preoperative values of left ventricular end-systolic volume and left ventricular ejection fraction in relation to the probability of a complicated postoperative period after coronary artery bypass grafting surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. А – ROC curve of the left ventricular systolic volume index, Б – ROC curve of the left ventricular ejection fraction

Note: AUC – area under the curve, HR – hazard ratio, CI – confidence interval. The arrows indicate the points of dividing the indicators into groups.

Показатель предоперационного КСИ ЛЖ более 82,4 мл/м² (ОР 6,87; 95% ДИ: 0,79–17,7; $p = 0,090$) также является предиктором осложненного послеоперационного периода у пациентов с ИКМП после КШ в сочетании с ХРЛЖ (рис. 3Б).

Также немаловажным являлось определение остаточного ЖМ ЛЖ. При содержании остаточного ЖМ менее 67,8% увеличивался риск неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода после КШ в 2,81 раза ($p = 0,043$). При содержании остаточного ЖМ менее 64,5% увеличивался риск неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода после ХРЛЖ +

КШ в 8,25 раза ($p = 0,017$), рисунок 4. При обследовании в отдаленном периоде наблюдения (до 7 лет) повторное ремоделирование ЛЖ наблюдалось у 31% пациентов после КШ + ХРЛЖ и у 36% пациентов – после КШ.

При анализе влияния периоперационных переменных была выявлена значимая предикторная роль остаточного ЖМ: у пациентов с ИКМП с остаточным ЖМ менее 59% в 2,2 раза выше риск вторичного послеоперационного ремоделирования ЛЖ после КШ + ХРЛЖ; у пациентов с ИКМП с остаточным ЖМ менее 77,5% в 2,4 раза выше риск вторичного послеоперационного ремоделирования ЛЖ после КШ.

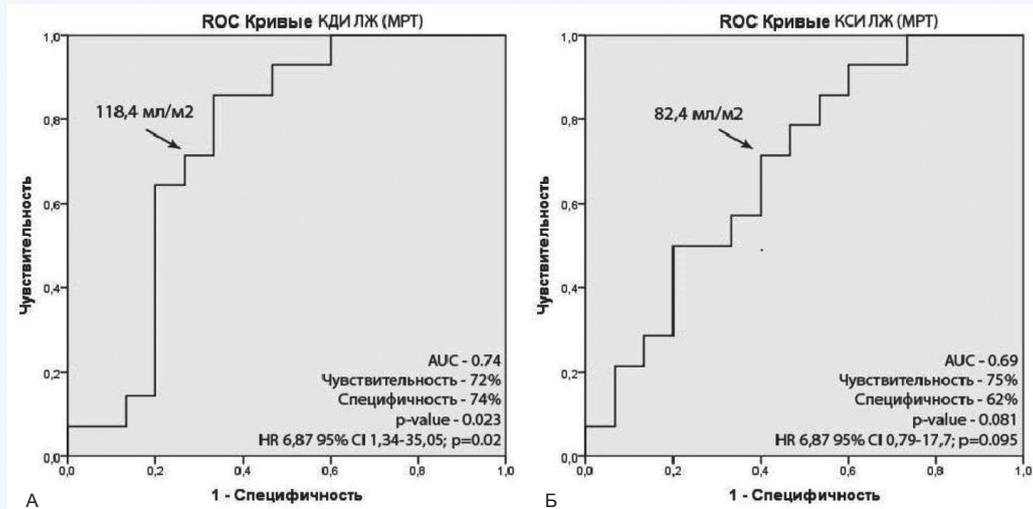


Рис. 3. ROC-кривые предоперационных показателей конечно-диастолического индекса и конечно-систолического индекса левого желудочка по отношению к вероятности осложненного послеоперационного периода после операции коронарного шунтирования в сочетании с ХРЛЖ у пациентов с ишемической кардиомиопатией. А – ROC-кривая по показателю конечно-систолического индекса левого желудочка, Б – ROC-кривая по показателю фракции выброса левого желудочка

Примечание: AUC – площадь под кривой, HR- отношение рисков, CI – доверительный интервал. Стрелками указаны точки разделения показателей на группы.

Fig. 3. ROC curves of the preoperative values of left ventricular end-diastolic volume and left ventricular systolic volume index in relation to the likelihood of a complicated post-operative period after coronary artery bypass grafting surgery in combination with surgical ventricular reconstruction in patients with ischemic cardiomyopathy. А – ROC curve of the left ventricular end-systolic volume index, В – ROC curve of the left ventricular ejection fraction

Note: AUC – area under the curve, HR – hazard ratio, CI – confidence interval. The arrows indicate the points of dividing the indicators into groups.

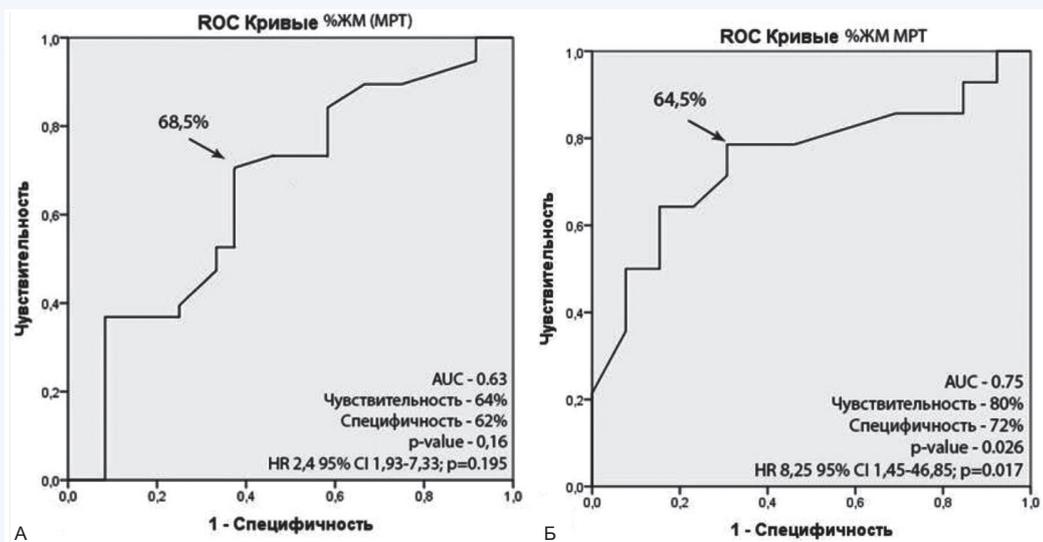


Рис. 4. ROC-кривые предоперационного показателя остаточного жизнеспособного миокарда по отношению к вероятности осложненного раннего послеоперационного периода после оперативного лечения у пациентов с ишемической кардиомиопатией. А – ROC-кривая по показателю жизнеспособного миокарда в группе коронарного шунтирования, Б – ROC-кривая по показателю жизнеспособного миокарда в группе КШ + ХРЛЖ

Примечание: AUC – площадь под кривой, HR – отношение рисков, CI – доверительный интервал. Стрелками указаны точки разделения показателей на группы.

Fig. 4. ROC curves of the preoperative values of residual viable myocardium with respect to the likelihood of a complicated early postoperative period after surgical treatment in patients with ischemic cardiomyopathy. А – ROC curve of the vital myocardium index in coronary artery bypass grafting group, В – ROC curve of the vital myocardium index in group of coronary artery bypass grafting + surgical ventricular reconstruction

Note: AUC – area under the curve, HR – hazard ratio, CI – confidence interval. The arrows indicate the points of dividing the indicators into groups.

Обсуждение

«Наличие ЖМ не способствует улучшению отдаленной выживаемости при КШ у пациентов с ИКМП» – так звучит один из выводов раздела STICH-исследования о прогностической роли тестирования миокарда ЛЖ на жизнеспособность. Все пациенты в приведенном исследовании были рандомизированы с целью проведения

изолированного КШ в сочетании с ЛТ или только ЛТ, с ФВ ЛЖ, измеренной в начале исследования, через 4 мес. после начала исследования и в отдаленном периоде наблюдения (в среднем 10,4 года) [9]. В течение медианного периода наблюдения (10,4 лет) общая частота смертности в группах сравнения статистически не различалась у пациентов с (313 [64%] из 487 пациентов) и без

(78 [68%] из 114 пациентов) ЖМ (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,631,03; $p = 0,09$). Когда изменения во ФВ ЛЖ были проанализированы в соответствии со статусом ЖМ, независимо от проводимого лечения, у пациентов с ЖМ ($n = 248$) наблюдалось умеренное увеличение ФВ ЛЖ от исходного уровня на 4-м мес. после включения в исследование. Напротив, среди пациентов без ЖМ ($n = 70$) не было значительного изменения во ФВ ЛЖ. Анализ всех четырех подгрупп показал сходную величину улучшений ФВ ЛЖ в группе КШ, а также в группе ЛТ с ЖМ [10, 11].

Таким образом, результаты раздела STICH-trial о прогностической роли тестирования миокарда ЛЖ на жизнеспособность подтвердили выводы основного исследования. Также результаты данного раздела STICH-исследования подтвердили неспособность тестирования на жизнеспособность миокарда ЛЖ идентифицировать пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от проводимого лечения.

При этом, по мнению одного из главных исследователей STICH, J.A. Panza, одно из ограничений раздела STICH-исследования о прогностической роли тестирования миокарда ЛЖ на жизнеспособность – «недоступность и ограниченность применения в период проведения исследования STICH методики МРТ с отсроченным контрастированием, которая в настоящее время считается наиболее точной для определения жизнеспособности миокарда» [12].

В настоящем исследовании с целью оценки жизнеспособности миокарда был выбран показатель процентного содержания ЖМ относительно общей массы ЛЖ, рассчитанный по данным МРТ с отсроченным парамагнитным контрастированием, который в достаточной степени способствует отражению изменений структуры миокарда у пациентов при ИКМП.

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что показатели КДО ЛЖ и КСО ЛЖ, а также процентное содержание остаточного ЖМ при МРТ с отсроченным контрастированием, рассчитанные на дооперационном этапе, являются сильными предикторами неблагоприятного послеоперационного периода и отрицательной динамики в плане ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИКМП после хирургического лечения. Определение процента остаточного ЖМ, по результатам настоящего исследования, представляется важным при оценке риска неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода у больных ИКМП и после операций КШ, и после операций КШ + ХРЛЖ. Процент остаточного ЖМ менее

67,8% увеличивал риск неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода после КШ в 2,81 раза ($p = 0,043$). При остаточном ЖМ менее 64,5% увеличивался риск неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода после КШ + ХРЛЖ в 8,25 раза ($p = 0,017$). Также в настоящем исследовании определена прогностическая роль определения остаточного ЖМ на вторичное послеоперационное ремоделирование у пациентов с ИКМП после хирургического лечения. У пациентов после КШ с остаточным ЖМ менее 77,5% в 24 раза выше риск вторичного послеоперационного ремоделирования ЛЖ. У пациентов после КШ + ХРЛЖ с ИКМП с остаточным ЖМ менее 59% в 2,2 раза выше риск вторичного ремоделирования ЛЖ. Выявлены пороговые значения величин КДО и КСО ЛЖ, а также процентного содержания ЖМ от массы ЛЖ, обладающие на дооперационном этапе обследования прогностической ценностью в определении послеоперационной динамики у пациентов с ИКМП.

Таким образом, результаты проведенного в данной работе исследования, вопреки результатам STICH-trial, подтверждают гипотезу о том, что значимым предиктором прогноза пациентов с ИКМП перед хирургическим лечением является функция оставшегося ЖМ.

Согласно результатам данного исследования, процедура КШ в сочетании с ХРЛЖ приводила не только к статистически значимому улучшению сократительной функции ЛЖ в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения, но и улучшала течение хронической сердечной недостаточности относительно пациентов, перенесших КШ, что подтвердилось различиями в результатах теста 6-минутной ходьбы, спирометрии и NT-proBNP в группах сравнения.

Заключение

МРТ сердца с отсроченным парамагнитным контрастированием является важным методом для предоперационного определения когорты пациентов с ИКМП, способных получить наибольшую выгоду от хирургического лечения. Объемные показатели ЛЖ, как и объем остаточного ЖМ, рассчитанные с помощью МРТ с отсроченным контрастированием, являются предикторами неблагоприятного течения послеоперационного периода у пациентов с ИКМП после КШ и ХРЛЖ в сочетании с КШ. У пациентов с остаточным ЖМ ЛЖ более 64,5% возможно выполнение процедуры хирургической реконструкции ЛЖ с низким риском осложнений в раннем послеоперационном периоде (ОР 8,25; 95% ДИ: 1,4546,8; $p = 0,017$).

Литература / References

1. Saeed M., Higgins C.B., Geschwind J.-F., Wendland M.F. T1-relaxation kinetics of extracellular, intracellular and intravascular MR contrast agents in normal and acutely reperfused infarcted myocardium using echoplanar MR imaging. *European Radiology*. 2000;10(2):310–318. DOI: 10.1007/s003300050050.
2. Pennell D.J. Cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2010;121(5):692–705. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811547.
3. Yoon Y.E., Kitagawa K., Kato S., Nakajima H., Kurita T., Dohi K. et al. Prognostic value of unrecognised myocardial infarction detected by late gadolinium-enhanced MRI in diabetic patients with normal global and regional left ventricular systolic function. *European Radiology*. 2013;23(8):2101–2108. DOI: 10.1007/s00330-013-2817-y.
4. Yang S., Kang S.J., Song J.K., Moon D.H., Song J.-M., Kang D.-H. et al. Diagnosis of viable myocardium using velocity data of doppler myocardial imaging: Comparison with positron emission tomography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2004;7(9):933–940. DOI: 10.1016/j.echo.2004.05.001.
5. Castelvécchio S., Careri G., Ambrogi F., Camporeale A., Menicanti L., Secchi F. et al. Myocardial scar location as detected by cardiac magnetic resonance is associated with the outcome in heart failure patients undergoing surgical ventricular reconstruction. *European Journal Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;53(1):143–149. DOI: 10.1093/ejcts/ezx197.
6. Buckberg G., Athanasuleas C., Conte J. Surgical ventricular restoration for the treatment of heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2012;9(12):703–716. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.143.
7. Pfeffer M., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81(4):1161–1172. DOI: 10.1161/01.cir.81.4.1161.
8. Шипулин В.М., Козлов Б.Н., Кривошеков Е.В., Казаков В.А., Лезнев А.А., Бабочкин В.Е. и др. Морфофункциональная характеристика миокарда пациентов с постинфарктным ремоделированием как возможная причина неблагоприятных результатов оперативного лечения. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009;(5):37–41. Shipulin V.M., Kozlov B.N., Krivoshekov E.V., Kazakov V.A., Lezhnev A.A., Babokin V.E. et al. Morphofunctional characteristics of the myocardium of patients with postinfarction remodeling as a possible cause of adverse

- results of surgical treatment. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2009;(5):37–41 (In Russ.).
9. Velazquez E., Lee K.L., Deja M.A., Jain A., Sopko G., Marchenko A. et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(17):1607–1616. DOI: 10.1056/NEJMoa1100356.
 10. Bonow R.O., Maurer G., Lee K., Holly T.A., Binkley P.F., Desvigne-Nickens P. et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(17):1617–1625. DOI: 10.1056/NEJMoa1100358.
 11. Jha S., Flamm S., Kwon D. Revascularization in heart failure in the post-STICH era. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2013;10(4):365–372. DOI: 10.1007/s11897-013-0168-2.
 12. Panza J., Ellis A., Al-Khalidi H., Holly T., Berman D., Oh J. et al. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(8):739–748. DOI: 10.1056/nejmoa1807365.

Информация о вкладе авторов

Шипулин В.М., Андреев С.Л., Усов В.Ю., Гарганеева А.А. предложили концепцию исследования и разработали его протокол.

Андреев С.Л., Пряхин А.С., Александрова Е.А., Шипулин В.В., Кужелева Е.А. организовали сбор клинических данных и участвовали в обсуждении результатов.

Шипулин В.В., Андреев С.Л., Александрова Е.А., Пряхин А.С. сформировали выборку пациентов, выполнили хирургическое вмешательство и проводили послеоперационное наблюдение.

Пряхин А.С., Шипулин В.В., Кужелева Е.А. анализировали и интерпретировали данные, написали первую версию рукописи, вместе с Шипулиным В.М., Гарганеевой А.А., Усовым В.Ю. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Пряхин Андрей Сергеевич, врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 1, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0532-8091.

E-mail: Andrew.prk@mail.ru.

Шипулин Владимир Митрофанович, д-р мед наук, профессор, научный руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1956-0692.

E-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru.

Андреев Сергей Леонидович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4049-8715.

E-mail: Anselen@rambler.ru.

Александрова Екатерина Александровна, врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 1, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1281-0265.

E-mail: Alex2705@mail.ru.

Шипулин Владимир Владимирович, аспирант, лаборатория радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9887-8214.

E-mail: shipartphoto@gamail.com.

Гарганеева Алла Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9488-6900.

E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

Кужелева Елена Андреевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8070-2234.

E-mail: snigireva1209@rambler.ru.

Усов Владимир Юрьевич, д-р мед. наук, заведующий отделением рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7352-6068.

E-mail: ussov62@mail.ru.

 **Пряхин Андрей Сергеевич**, e-mail: Andrew.prk@mail.ru.

Information on author contributions

Shipulin V.M., Andreev S.L., Ussov W.Y., and Garganeeva A.A. proposed research concept and developed study protocol.

Andreev S.L., Pryakhin A.S., Aleksandrova E.A., Shipulin V.V., and Kuzheleva E.A. organized the collection of clinical data and participated in the discussion of results.

Shipulin V.V., Andreev S.L., Aleksandrova E.A., and Pryakhin A.S. formed a sample of patients, performed surgical intervention, and carried out postoperative observation.

Pryakhin A.S., Shipulin V.V., and Kuzheleva E.A. analyzed and interpreted data, wrote the first version of the manuscript, and, together with Shipulin V.M., Garganeeva A.A., and Ussov W.Y. contributed to writing the final draft of the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Andrey S. Pryakhin, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 1, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-0532-8091.

E-mail: Andrew.prk@mail.ru.

Vladimir M. Shipulin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1956-0692.

E-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru.

Sergey L. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4049-8715.

E-mail: Anselen@rambler.ru.

Ekaterina A. Aleksandrova, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 1, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1281-0265.

E-mail: Alex2705@mail.ru.

Vladimir V. Shipulin, Postgraduate Student, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9887-8214.

E-mail: shipartphoto@gamail.com.

Alla A. Garganeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9488-6900.

E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

Elena A. Kuzheleva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8070-2234.

E-mail: snigireva1209@rambler.ru.

Wladimir Y. Ussov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7352-6068.

E-mail: ussov62@mail.ru.

 **Andrey S. Pryakhin**, e-mail: Andrew.prk@mail.ru.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-140-148>
УДК 616.858:616.1]-072.7:616.831-005

Комплексная оценка параметров мозгового кровотока и показателей цереброваскулярной реактивности по данным функциональных проб у пациентов с болезнью Паркинсона и сосудистой патологией

И.В. Байбородина¹, В.Д. Завадовская², Н.Г. Жукова², М.А. Зоркальцев²,
И.А. Жукова²

¹ ООО Клинико-диагностический центр «Ритм»,
677000, Российская Федерация, Республика Бурятия, Улан-Удэ, ул. Корабельная, 32/2

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель исследования: оценить параметры мозгового кровотока и показатели цереброваскулярной реактивности 0 функциональных проб у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и сосудистой патологией.

Материал и методы. Обследованы 148 человек, которые были разделены на 4 группы: 1) основная – 24 пациента с идиопатической БП; 2) группа сравнения № 1 – 21 пациент с сосудистым паркинсонизмом; 3) группа сравнения № 2 – 26 пациентов с диагнозом: хроническая ишемия головного мозга 2-й степени тяжести без признаков паркинсонизма; 4) группа сравнения № 3 – 77 пациентов, сочетающих БП с цереброваскулярным заболеванием. Всем пациентам проводили транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга (ТКДС) через височное окно (Toshiba Aplio 500, Япония, секторный датчик 2–2,5 мГц) с использованием стандартных протоколов для оценки скоростных характеристик кровотока. Оценка цереброваскулярной реактивности (резерва) осуществляли при помощи лечебно-диагностического комплекса «Карбоник». В режиме «Тестирование цереброваскулярной реактивности» определяли диапазон цереброваскулярной и вазомоторной реактивности на гиперкапнию.

Результаты. В результате комплексного исследования параметров мозгового кровотока с использованием функциональных проб установлено отсутствие изменений показателя цереброваскулярной реактивности (VRhyperCO₂) у больных идиопатической БП можно расценивать в качестве дифференциально-диагностического критерия БП и цереброваскулярной патологии с симптомами паркинсонизма.

Ключевые слова:	болезнь Паркинсона, цереброваскулярная реактивность, транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4962 от 31.10.2016 г.).
Для цитирования:	Байбородина И.В., Завадовская В.Д., Жукова Н.Г., Зоркальцев М.А., Жукова И.А. Комплексная оценка параметров мозгового кровотока и показателей цереброваскулярной реактивности по данным функциональных проб у пациентов с болезнью Паркинсона и сосудистой патологией. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):140–148. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-140-148 .

Integrated assessment of cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity based on functional tests data in patients with Parkinson's disease and vascular pathology

Irina V. Bayborodina¹, Vera D. Zavadovskaya², Natalia G. Zhukova²,
Maxim A. Zorkaltsev², Irina A. Zhukova²

¹ Clinical and Diagnostic Center "Rhythm" LLC,
32/2, Korabelnaya str., Ulan-Ude, 670000, Republic of Buryatia, Russian Federation

² Siberian State Medical University,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Objective. To evaluate cerebral blood flow parameters and cerebrovascular reactivity indices based on data of functional tests in patients with Parkinson's disease (PD) and vascular pathology.

Material and Methods. A total of 148 people were examined, divided into 4 groups: (1) main group comprised 24 patients with idiopathic PD; (2) comparison group 1 included 21 patients with vascular parkinsonism; (3) comparison group 2 included 26 patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia of severity degree 2 with no signs of parkinsonism; and (4) comparison group 3 included 77 patients with PD and cerebrovascular disease. All patients received transcranial duplex scanning of cerebral blood vessels (TCD) through the temporal window (Toshiba Aplio 500, Japan, 2–2.5 MHz sector probe) using standard protocols for the assessment of blood flow velocity characteristics. An assessment of cerebrovascular reactivity (reserve) was performed using the diagnostic and treatment complex "Carbonic". The range of cerebrovascular and vasomotor hypercapnia reactivity to hypercapnia was evaluated in the "Testing of cerebrovascular reactivity" mode.

Results. A comprehensive study of cerebral blood flow parameters using functional tests suggested that the absence of changes in the cerebrovascular reactivity index (VRhyperCO₂) observed in patients with idiopathic PD may be considered a differential diagnostic criterion for Parkinson's disease and cerebrovascular pathology with Parkinson's symptoms.

Keywords:	Parkinson's disease, cerebrovascular reactivity, transcranial duplex scanning of cerebral vessels.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Siberian State Medical University (protocol No. 4962 from 31.10.2016).
For citation:	Bayborodina I.V., Zavadovskaya V.D., Zhukova N.G., Zorkaltsev M.A., Zhukova I.A. Integrated assessment of cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity based on data of functional tests in patients with Parkinson's disease and vascular pathology. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):140–148. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-140-148 .

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – это распространенное хроническое нейродегенеративное заболевание с преобладающим поражением черной субстанции головного мозга, которое приводит к дефициту дофамина, основными признаками которого является хронический гипокинетический гипертонический синдром со склонностью к прогрессированию [1]. Диагноз БП определяется характерной клинической симптоматикой заболевания в рамках клинико–диагностических критериев банка головного мозга общества БП Великобритании и Международной классификации болезней 10-го пересмотра (код G20) [2]. Идиопатическая БП может протекать

в сочетании с другими нейродегенеративными и (или) сосудистыми заболеваниями головного мозга. Цереброваскулярная болезнь, проявляющаяся нарушением мозговой гемодинамики, и БП – два наиболее часто встречаемых коморбидных заболевания у лиц пожилого возраста [3]. В этом случае речь идет о транснозологической коморбидности, т. е. имеет место сосуществование у одного пациента двух и/или более заболеваний, несвязанных между собой патогенетически [3]. Согласно литературным данным, встречаемость патологии сосудов головного мозга при БП варьирует от 12 до 86% [4]. Вместе с тем взгляды на роль цереброваскулярной нозологии на течение БП достаточно противоречивы. В

одних публикациях указывается на негативное влияние цереброваскулярных расстройств, как на моторные, так и немоторные, в частности когнитивные функции [5–7], в других исследованиях такая связь отрицается [8]. При этом в дебюте БП у пациентов отмечается существенно более низкий риск развития сердечно–сосудистой патологии [9]. Данные о возможности развития инсультов при БП также имеют противоречивый характер [10]. Можно предположить, что при прогрессировании нейродегенеративного процесса могут запускаться патологические механизмы, ведущие к формированию цереброваскулярных нарушений. Однако противоречивость имеющихся взглядов на роль цереброваскулярной патологии на клинику и течение БП можно объяснить и использованием различных инструментальных методов оценки сосудистых изменений [11].

Таким образом, выявление особенностей церебральных сосудистых изменений (параметров мозгового кровотока и показателей цереброваскулярной реактивности) при нейродегенеративном процессе будет способствовать установлению патогенетического звена в развитии БП.

Более того, наряду с идиопатической БП выделяют сосудистый (вторичный) паркинсонизм, этиологическим фактором которого является ишемическое (острое или хроническое) или геморрагическое поражение базальных ганглиев, среднего мозга и (или) их связей с лобными долями. Причем если этиология идиопатической БП непосредственно связана с дегенеративными изменениями черной субстанции, что сопровождается нарушением баланса нейротрансмиттерных систем мозга, то вопрос патогенеза сосудистого паркинсонизма до настоящего времени остается открытым, что также нуждается в дальнейшем изучении.

В последние десятилетия в клиническую практику внедрен неинвазивный метод исследования мозгового кровотока – транскраниальная ультразвуковая доплерография с использованием функциональных нагрузочных тестов, определяющих состояние резерва церебрального кровообращения [12]. Одним из вариантов функциональных проб является гиперкапническая проба, приводящая к возрастанию концентрации эндогенного CO_2 в крови и увеличению скорости кровотока в интракраниальных артериях на 20–25%. Основным недостатком проведения данной пробы является отсутствие возможности стандартизации уровня гиперкапнии и невозможность точной оценки уровня повышения концентрации CO_2 в крови. Кроме этого, использование

пробы ограничено у пациентов с нарушенной функцией внешнего дыхания [13].

Для повышения информативности гиперкапнической пробы и определения цереброваскулярного резерва применяется отечественный медицинский прибор (лечебно-диагностический комплекс) «Карбоник», обеспечивающий дозируемое повышение концентрации CO_2 в крови [13] (Регистрационное удостоверение № ФСР 2009/05033 от 10.06.2009 г.; Декларация о соответствии № РОСС. RU.ИМ34.Д01325 от 05.08.2015 г.).

На сегодняшний день определение роли сосудистого компонента в рамках нейродегенеративного процесса при БП является целесообразным и своевременным вопросом изучения влияния цереброваскулярной патологии на течение заболевания, способствуя повышению информативности в установлении идиопатической БП.

Цель настоящей работы: изучение особенностей церебральных сосудистых изменений в клинической картине БП.

Материал и методы

Всего были обследованы 148 человек, которые были разделены на 4 группы:

1) основная – 24 пациента с идиопатической БП, в том числе 18 мужчин и 6 женщин, средний возраст составил $64 \pm 12,1$ лет, продолжительность заболевания – от 2 до 9 лет, в среднем $4,2 \pm 0,43$ лет;

2) вторая группа (группа сравнения № 1) – 21 пациент с сосудистым паркинсонизмом, среди которых было 12 мужчин и 9 женщин, средний возраст составил $57,6 \pm 10,8$ лет, продолжительность заболевания – от 3 до 10 лет, в среднем $4,5 \pm 0,47$ года;

3) третья группа (группа сравнения № 2) – 26 пациентов с верифицированным диагнозом: хроническая ишемия головного мозга 2-й степени тяжести, прогрессирующее течение и без признаков паркинсонизма, среди которых было 12 мужчин и 14 женщин, средний возраст составил $57,6 \pm 10,8$ лет, продолжительность заболевания – от 2 до 10 лет, в среднем $5,3 \pm 0,43$ года;

4) четвертая группа (группа сравнения № 3) – 77 пациентов, имеющих сочетание БП с цереброваскулярным заболеванием, среди которых было 34 мужчины и 41 женщина, средний возраст составил $57,6 \pm 10,8$ лет, продолжительность заболевания – от 2 до 13 лет, в среднем $7,9 \pm 0,53$ лет.

Критерии включения исследованных больных представлены в таблице 1.

Таблица 1. Критерии включения исследованных больных

Table 1. Criteria for inclusion of study patients

Группы Groups	Критерии включения Inclusion criteria
1-я группа (основная) Group 1 (main group)	Возраст 50–80 лет, диагноз: БП Patients aged 50–80 years with a diagnosis of PD Наличие информированного согласия Informed consent Гипо- и акинезия, мышечная ригидность и тремор покоя в руках, начало БП с одной стороны с асимметрией на более поздних стадиях, хорошая и длительная реакция на леводопу с сохранением ее эффективности в течение 5 лет, прогрессирующее течение заболевания Hypo- and akinesia, muscular rigidity, resting tremor in the hands, PD onset on one side with asymmetry at later stages, good and long-lasting response to levodopa with maintained efficacy for 5 years, and progressive disease course МРТ головного мозга: отсутствие структурных изменений головного мозга MRI of the brain: lack of structural changes in the brain

Окончание табл. 1
End of table 1

Группы Groups	Критерии включения Inclusion criteria
2-я группа (группа сравнения № 1) Group 2 (comparison group 1)	<p>Возраст 50–80 лет, диагноз: сосудистый вторичный паркинсонизм Patients aged 50–80 years with a diagnosis of secondary vascular parkinsonism</p> <p>Информированное согласие Informed consent</p> <p>Двухстороннее начало заболевания, симметричность симптоматики, отсутствие тремора покоя, преобладание симптоматики в нижних конечностях и аксиальных отделах Bilateral onset of the disease, the symmetry of symptoms, the absence of resting tremor, the predominance of symptoms in the lower extremities, and axial symptoms</p> <p>Низкая эффективность дофаминергических средств (леводопы) Low effectiveness of dopaminergic drugs (levodopa)</p> <p>Постуральные нарушения (падения по типу ретропульсий в дебюте болезни) и изменения ходьбы по типу семенящей, шаркающей, мелкими шажками Postural abnormalities (retropulsion-type falls early in the disease) and abnormal gait (festinating, shuffling gait)</p> <p>Раннее развитие пирамидных симптомов, выраженного псевдобульбарного синдрома Early development of pyramidal symptoms and severe pseudobulbar syndrome</p> <p>Раннее развитие нейрогенных нарушений мочеиспускания early development of neurogenic urination disorders</p> <p>Раннее развитие когнитивных расстройств, поведенческих (раздражительность) Early development of cognitive and behavioral (irritability) abnormalities</p> <p>MPT головного мозга: признаки церебральной микроангиопатии MRI of the brain: signs of cerebral microangiopathy</p>
3-я группа (группа сравнения № 2) Group 3 (comparison group 2)	<p>Возраст 50–80 лет, цереброваскулярные расстройства по типу хронической ишемии мозга без указаний в анамнезе перенесенного инсульта и признаков паркинсонизма Patients aged 50–80 years with cerebrovascular disorders such as chronic cerebral ischemia without records of a history of stroke and signs of parkinsonism</p> <p>Информированное согласие Informed consent</p> <p>Клинические проявления в виде рассеянной неврологической симптоматики, атаксии, псевдобульбарных нарушений Clinical manifestations in the form of diffuse neurological symptoms, ataxia, and pseudobulbar disorders</p> <p>Развитие умеренных когнитивных расстройств и поведенческих (раздражительность) нарушений Development of mild cognitive and behavioral (irritability) impairment</p> <p>Прогрессирующее течение Progressive course, staged and syndromic</p> <p>MPT головного мозга: признаки церебральной микроангиопатии MRI of the brain: signs of cerebral microangiopathy</p>
4-я группа (группа сравнения № 3) Group 4 (comparison group 3)	<p>Возраст 50–80 лет, сочетание клинических проявлений БП и цереброваскулярного заболевания по типу остаточных явлений перенесенного ранее инсульта Patients aged 50–80 years with a combination of clinical manifestations of PD and cerebrovascular disease in the form of residual symptoms of past stroke</p> <p>Наличие информированного согласия Informed consent</p> <p>Гипо- и акинезия, мышечная ригидность и тремор покоя в руках, начало БП с одной стороны с асимметрией, хорошая и длительная реакция на леводопу с сохранением ее эффективности в течение 5 лет, прогрессирующее течение заболевания Hypo- and akinesia, muscle rigidity, resting tremor in the hands, PD onset on one side with asymmetry, good and long-term response to levodopa with maintained efficacy for 5 years, the progressive disease course</p> <p>Клинические проявления в виде очаговых расстройств: парезы, атаксия, псевдобульбарные синдромы Clinical manifestations in the form of focal disorders: paresis, ataxia, and pseudobulbar syndromes</p> <p>Симптомы умеренных когнитивных нарушений Symptoms of dementia</p> <p>MPT: признаки церебральной микроангиопатии MRI: signs of cerebral microangiopathy</p>

Во всех обследованных группах критерии исключения были одинаковыми:

- отсутствие у пациента «височного окна визуализации» для проведения транскраниальной сонографии и транскраниального дуплексного сканирования;
- коэффициент асимметрии в средней мозговой артерии более 7–10 % и/или аномальное развитие сосудов у пациентов;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам проводили транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга (ТКДС) через височное окно (Toshiba Aplio 500, Япония, секторный датчик 2–2,5 МГц) с использованием стандартных протоколов для оценки скоростных характеристик кровотока [9].

Оценку цереброваскулярной реактивности осуществляли при помощи лечебно-диагностического комплекса «Карбоник» [13], который является автоматической полифункциональной системой, предназначенной для газоанализа выдыхаемого воздуха, в частности, с целью определения цереброваскулярной реактивности (резерва) на гиперкапнию. Перед началом исследования проводили регистрацию исходной средней по времени максимальной скорости кровотока (ТАМХ) в средней мозговой (СМА), которая обладает достаточным временным разрешением для оценки цереброваскулярной реактивности [13].

В режиме «тестирование цереброваскулярной реактивности» программа позволяет оценить диапазон цереброваскулярной и вазомоторной реактивности на гиперкапнию. Рекомендуемое значение концентрации CO₂

в конечной порции выдыхаемого воздуха (FetCO₂), устанавливаемое в ходе пробы с гиперкапнией, составляет 6%. Индекс рассчитывается автоматически при введении всех запрашиваемых программой параметров. «Индекс реактивности на гиперкапнию»: VRhyperCO₂ (K.F. Lindegaard et al., 1986) показывает прирост линейной скорости кровотока (TAMX) в средней мозговой артерии (СМА) по отношению к увеличению концентрации углекислого газа в последней порции выдыхаемого воздуха на 60-й с пробы (PetCO₂) на 1 мм рт. ст. Нормальное значение VRhyperCO₂ – 2,9 (2,3–3,6)% мм рт. ст. и более [13].

Индекс реактивности на гиперкапнию рассчитывается по формуле: VRhyperCO₂ = (TAMX гиперкапния – TAMX нормокапния)/TAMX нормокапния *100 (PetCO₂ гиперкапния – PetCO₂ нормокапния), где TAMX гиперкапния – средняя по времени максимальная скорость кровотока при гиперкапнии (см/с); PetCO₂ гиперкапния – парциальное давление CO₂ в конце выдоха при гиперкапнии (мм рт. ст.); TAMX нормокапния – средняя по времени максимальная скорость кровотока при нормокапнии (см/с); PetCO₂ – нормопарциальное давление CO₂ в конце выдоха при нормокапнии (мм рт. ст.) [13].

«Показатель резерва вазодилатации» (RV) позволяет определить характер изменения сосудистого сопротивления в мозге при гиперкапнии [20]. Если показатель RV со знаком «–», то это свидетельствует о снижении церебрального сосудистого сопротивления на гиперкапнию и об адекватной реактивности мозговых сосудов. Если показатель RV со знаком «+», то это указывает на повышение церебрального сосудистого сопротивления на гиперкапнию и неадекватную реактивность мозговых сосудов.

RV отражает степень изменения RI на 1 мм рт. ст. прироста углекислого газа в альвеолярном воздухе. В норме показатель RV составляет –7 и выше.

$RV = (RI(2) - RI(1))/RI(1) * 100 (PetCO_2(2) - PetCO_2(1))$, где RI (2) – индекс сосудистого сопротивления в артерии на 60-й с пробы; RI (1) – индекс сосудистого сопротивления в артерии на 15-й с пробы; PetCO₂ (2) – концентрация углекислого газа в последней порции выдыхаемого воздуха на 60-й с пробы. PetCO₂ (1) – концентрация углекислого газа в последней порции выдыхаемого воздуха на 15-й с пробы.

Анализ полученных результатов проводили при помощи программы SPSS STATISTICS 17.0.1 for Windows. При обработке результатов проверяли группы на нормальность распределения исследуемого признака. Исследуемые признаки не подчинялись нормальному распределению, поэтому данные представляли в виде медианы *Me* и квартилей. Статистическую значимость различий между группами в двух независимых выборках определяли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни с использованием поправки Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,0083$.

Результаты

В исследовании проводился анализ основных параметров кровотока в СМА у пациентов с БП и групп сравнения, сопоставленных с референсными значениями основных параметров кровотока в СМА здоровых людей в возрасте от 40 лет и старше [14] (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика основных показателей кровотока в средней мозговой артерии у пациентов с болезнью Паркинсона и групп сравнения
Table 2. Characteristics of main blood flow parameters in the middle cerebral artery in patients with Parkinson's disease and comparison groups

Показатели кровотока и нагрузочных тестов Parameters of blood flow and stress tests	Идиопатическая болезнь Паркинсона, <i>n</i> = 24 Idiopathic Parkinson's disease, <i>n</i> = 24, <i>Me</i> (Q ₁ –Q ₃)	Сосудистый паркинсонизм, <i>n</i> = 21 Vascular parkinsonism, <i>n</i> = 21, <i>Me</i> (Q ₁ –Q ₃)	Цереброваскулярные расстройства, <i>n</i> = 26 Cerebrovascular disorders, <i>n</i> = 26, <i>Me</i> (Q ₁ –Q ₃)	Сочетание БП и цереброваскулярных расстройств, <i>n</i> = 77 Combination of PD and cerebrovascular disorders, <i>n</i> = 77, <i>Me</i> (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости Significance level
Vps, см/с справа (при норме 94–111) Vps, cm/s on the right (reference range: 94–111)	110,0 (110,0–116,0)	82,0 (66,0–102,0)	74,0 (64,0–92,0)	63,0 (47,0–85,0)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,284$ $p_{2-4} = 0,048$ $p_{3-4} = 0,109$
Vps, см/с слева (при норме 94–111) Vps, cm/s on the left (reference range: 94–111)	109,0 (101,0–121,0)	74,0 (63,0–104,0)	77,0 (70,0–88,0)	65,0 (48,0–83,0)	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,765$ $p_{2-4} = 0,677$ $p_{3-4} = 0,035$
Ved, см/с справа (при норме 33–50) Ved, cm/s on the right (reference range: 33–50)	42,5 (41,0–45,0)	33,0 (25,0–45,0)	29,0 (20,0–37,0)	24,0 (18,0–33,0)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,134$ $p_{2-4} = 0,032$ $p_{3-4} = 0,295$
Ved, см/с слева (при норме 33–50) Ved, cm/s on the left (reference range: 33–50)	43,0 (39,0–47,0)	33,0 (20,0–48,0)	27,0 (21,0–35,0)	25,0 (16,0–34,0)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,315$ $p_{2-4} = 0,135$ $p_{3-4} = 0,466$

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели кровотока и нагрузочных тестов Parameters of blood flow and stress tests	Идиопатическая болезнь Паркинсона, $n = 24$ Idiopathic Parkinson's disease, $n = 24$, $Me (Q_1-Q_3)$	Сосудистый паркинсонизм, $n = 21$ Vascular parkinsonism, $n = 21$, $Me (Q_1-Q_3)$	Цереброваскулярные расстройства, $n = 26$ Cerebrovascular disorders, $n = 26$, $Me (Q_1-Q_3)$	Сочетание БП и цереброваскулярных расстройств, $n = 77$ Combination of PD and cerebrovascular disorders, $n = 77$, $Me (Q_1-Q_3)$	Уровень статистической значимости Significance level
TAMX, см/с справа (при норме 55–73) TAMX, cm/s on the right (reference range: 55–73)	73,0 (71,0–77,0)	35,0 (29,0–44,0)	31,0 (26,0–39,0)	20,0 (12,0–34,0)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,535$ $p_{2-4} = 0,041$ $p_{3-4} = 0,013$
TAMX, см/с слева (при норме 55–73) TAMX, cm/s on the left (reference range: 55–73)	72,0 (68,0–76,0)	28,0 (19,0–49,0)	35,0 (24,0–40,0)	22,0 (13,0–27,0)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,542$ $p_{2-4} = 0,027$ $p_{3-4} < 0,001$
RV справа (при норме –0,1) RV on the right (reference: 0.1)	0,00 (–11,0–0,00)	–1,00 (–4,0–0,00)	–2,5 (–8,0–2,0)	0,00 (–8,0–0,00)	$p_{1-2} = 0,467$ $p_{1-3} = 0,515$ $p_{1-4} = 0,273$ $p_{2-3} = 0,881$ $p_{2-4} = 0,768$ $p_{3-4} = 0,345$
RV слева (при норме –0,1) RV on the left (reference: 0.1)	0,00 (–8,0–0,00)	0,00 (0,00–2,00)	0,00 (–6,0–3,0)	0,00 (13,0–0,00)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,214$ $p_{1-4} = 0,129$ $p_{2-3} = 0,252$ $p_{2-4} = 0,049$ $p_{3-4} = 0,389$
VRhyperCO ₂ справа, % (при норме >1,5) VRhyperCO ₂ on the right, % (reference: >1.5%)	5,5 (2,0–8,0)	–1,0 (–2,0–0,00)	–2,0 (–4,0–1,00)	5,0 (3,0–10,0)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,941$ $p_{2-3} = 0,063$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Как следует из приведенных в таблице 2 данных, основные показатели мозгового кровотока (Vps, Ved, TAMX) и цереброваскулярной реактивности (VRhyperCO₂, RV) у пациентов с идиопатической БП были в пределах референсных значений, полученных в популяции людей в возрасте от 40 лет и старше, не страдающих сосудистыми заболеваниями, приводящими к хронической ишемии мозга [14].

Статистически значимые отличия между основными показателями мозгового кровотока (Vps, Ved, TAMX) были отмечены между пациентами с идиопатической БП и группой пациентов с сосудистым паркинсонизмом ($p = 0,001$), между пациентами с идиопатической БП и группой пациентов с цереброваскулярными расстройствами ($p = 0,001$) и между пациентами с идиопатической БП и группой людей, имеющих сочетание БП и цереброваскулярных расстройств ($p = 0,001$).

Между показателями, характеризующими цереброваскулярную реактивность, статистически значимые отличия выявлены по показателю VRhyperCO₂ между пациентами с идиопатической БП и пациентами с сосудистым паркинсонизмом ($p = 0,001$), между пациентами с идиопатической БП и пациентами с цереброваскулярными расстройствами ($p = 0,001$), а также между группой пациентов с сосудистым паркинсонизмом и группой пациентов, имеющих сочетание цереброваскулярных расстройств и

БП ($p = 0,001$). По показателю, характеризующему резерв вазодилатации (RV), статистически значимых отличий между группами не выявлено.

В результате проведенного исследования также установлено, что показатель цереброваскулярной реактивности (VRhyperCO₂) встречается неизменным в группе пациентов с идиопатической БП в 87,5% случаев, в группе пациентов, имеющих сочетание БП и цереброваскулярных расстройств, – в 77,9% случаев. В группе пациентов с сосудистым паркинсонизмом и цереброваскулярными расстройствами этот показатель изменен в 100% случаев.

Обсуждение

Как известно, церебральные сосудистые нарушения могут видоизменять клиническую картину у пациентов с БП, способствуя в том числе ранней манифестации и быстрому прогрессированию когнитивных нарушений у пациентов с БП, преждевременному развитию деменции, усилению других симптомов болезни и ранней инвалидизации пациентов с БП, существенным дифференциально-диагностическим проблемам в установлении идиопатической БП [15].

На сегодняшний день метод транскраниальной ультрасонографии играет ведущую роль в диагностике сосудистых поражений головного мозга и является

единственным неинвазивным методом нейровизуализации в реальном времени для оценки характеристик кровотока в базальных интрацеребральных сосудах, который добавляет физиологическую информацию в структурную визуализацию. Расширенные обследования, такие как тестирование цереброваскулярной реактивности, помогают врачам определять механизмы заболевания, планировать и контролировать лечение, а также определять прогноз [16].

В настоящее время существуют работы, в которых указывается на то, что основные показатели мозгового кровотока и показатели церебральной вазомоторной реактивности не меняются при БП [17–19]. Так, в работе Martha F. Hanby и соавт. (2017) показано, что вазомоторная реактивность, оцененная на фоне гипокапнического состояния, не отличается у пациентов с идиопатической БП по сравнению с референсными значениями группы контроля [17].

В то же время имеются данные, что у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями происходит снижение скоростных параметров кровотока и возрастание индекса периферического сопротивления в бассейне СМА [14].

В работе Ajay Gupta и соавт. (2012) имеется информация, что риск инсульта увеличивается в 3,86 раза при изменении показателя цереброваскулярной реактивности, характеризующего резерв мозгового кровообращения [18].

В исследовании T. Gurevich et al. [19] указывается на то, что показатель цереброваскулярной реактивности при мультисистемной атрофии и БП не имеет отличий от других нейрогенеративных заболеваний.

Других работ, представляющих сравнительную характеристику показателя цереброваскулярной реактивности при различных нейродегенеративных заболеваниях, не проводилось.

По итогам нашего исследования у пациентов с идиопатической БП основные показатели мозгового кровотока (Vps, Ved, TAMX) и цереброваскулярной реактивности (VRhyperCO₂, RV) были в пределах референсных значений, что может говорить об отсутствии нарушений и хорошей функциональной устойчивости системы кровообращения головного мозга пациентов с идиопатической БП.

В отличие от приведенных данных о состоянии кровотока у пациентов с идиопатической БП в группах с сосудистым вторичным паркинсонизмом и цереброваскулярными расстройствами имело место снижение показателей мозгового кровотока (Vps, Ved, TAMX) и снижение показателя цереброваскулярной реактивности (VRhyperCO₂) в сочетании с сохранением показателя резерва церебральной вазодилатации (RV), который не имел статистически значимых отличий между группами. Поскольку вегетативные механизмы ауторегуляции при

БП изучены недостаточно, возможно, можно говорить о его меньшей чувствительности в ответ на гиперкапническую нагрузку. Полученные данные свидетельствуют о нарушениях в системе кровоснабжения головного мозга и нарушении функциональной устойчивости системы регуляции мозгового кровообращения (отсутствии резерва мозгового кровообращения) у пациентов с сосудистым вторичным паркинсонизмом и цереброваскулярными расстройствами.

У пациентов, имеющих сочетание БП с цереброваскулярными расстройствами, все показатели мозгового кровотока (Vps, Ved, TAMX) были снижены и статистически значимо отличались от аналогичных показателей группы пациентов с идиопатической БП ($p = 0,001$) в отличие от показателя цереброваскулярной реактивности (VRhyperCO₂), который оставался в пределах нормальных значений и статистически не отличался от показателей основной группы (группа пациентов с идиопатической БП).

Но были выявлены статистически значимые отличия по показателю, характеризующему цереброваскулярную реактивность (VRhyperCO₂), между группой пациентов с сосудистым паркинсонизмом и группой, имеющей сочетание БП и цереброваскулярных расстройств, и между группой пациентов с цереброваскулярными расстройствами и группой пациентов, имеющих сочетание БП и цереброваскулярных расстройств ($p = 0,001$).

В результате проведенного исследования также установлено, что показатель цереброваскулярной реактивности (VRhyperCO₂) встречается неизменным в группе пациентов с идиопатической БП в отличие от группы пациентов с сосудистым паркинсонизмом и цереброваскулярными расстройствами, где он изменен в 100% случаев.

Учитывая полученные данные, можно предположить, что у пациентов с БП имеется другой механизм нейрорегуляции мозгового кровотока (изменения в центрах регуляции активности симпатической системы) и, возможно, влияние ряда других структур мозга на мозговой кровоток, которые до настоящего времени недостаточно изучены.

Заключение

Таким образом, комплексная оценка параметров мозгового кровотока, использование функциональных проб, в частности гиперкапнической пробы, способствует выявлению дополнительного ультразвукового критерия отличия идиопатической болезни Паркинсона от цереброваскулярной патологии, протекающей с симптомами паркинсонизма. Таким является неизменный показатель цереброваскулярной реактивности (VRhyperCO₂), который свидетельствует в пользу идиопатической болезни Паркинсона.

Литература

1. Жукова Н.Г., Жукова И.А., Никитина М.А., Ижболдина О.П., Миронова Ю.С., Латыпова А.В. и др. Объективные методы оценки немоторных проявлений у пациентов с болезнью Паркинсона. В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием); под редакцией С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М.: ЛакшериПринт; 2017:125–130.
2. Титова Н.В., Катунина Е.А., Олейникова О.М., Лагутин Ю.В., Бездольный Ю.Н., Авакян Г.Н. Клинико-электроэнцефалографический анализ ранних стадий болезни Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010;4(4):25–29.
3. Овсянникова Н.А., Арьев А.Л., Жулев Н.М. Цереброваскулярные заболевания и коморбидные состояния – новые представления проблемы. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2011;11(2):147–154.
4. Карбаинов А.В., Ершова М.В., Иллариошкин С.Н. Новые возможности продолжительной дофаминергической стимуляции при болезни Паркинсона. *Актуальные вопросы неврологии. Нервные болезни*. 2016;1:2–6.
5. Фокин В.А., Труфанов А.Г., Литвиненко И.В., Одинак М.М., Воронков Л.В., Ефимцев А.Ю. и др. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике сосудистого паркинсонизма. *Трансляционная медицина*. 2016;3(5):103–112. DOI: 10.18705/2311-4495-2016-3-5-103-112.

6. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. *Психиатрия*. 2018;(78):158–166.
7. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ; 2010:256.
8. Hattori N., Yabe I., Hirata K., Shiga T., Sakushima K., Tsuji-Akimoto S. et al. Brain regions associated with cognitive impairment in patients with Parkinson disease: quantitative analysis of cerebral blood flow using 123I-iodoamphetamine SPECT. *Clin. Nucl. Med.* 2013;38(5):315–320. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182873511.
9. Qiu C., Hu G., Kivipelto M., Laatikainen T., Antikainen R., Fratiglioni L. et al. Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease: the National FINRISK Study. *Hypertension*. 2011;57(6):1094–1000. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171249.
10. Сахаровская А.А. Церебральные сосудистые нарушения при болезни Паркинсона: дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2010:173. URL: <http://medical-diss.com/medicina/tserebralnye-sosudistyie-narusheniya-pri-bolezni-parkinsona>.
11. Васильев Ю.Н., Быков Т.Б., Бендер Ю.Н. Экстрапирамидные расстройства: учебное пособие для врачей. Иркутск: ИГМУ; 2018:84.
12. Kirsch J.D., Mathur M., Johnson M.H., Gowthaman G., Scoutt L.M. Advances in transcranial Doppler US: imaging ahead. *Radiographics*. 2013;33(1):E1–E14. DOI: 10.1148/rg.331125071.
13. Куликов В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Руководство для врачей; 2-е изд. М.: СТРОМ; 2011:512.
14. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. 2-е изд., доп. и пер. М.: Реальное время; 2003:324.
15. Aarsland D., Kurz M.W. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol.* 2010;20(3):633–639. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2009.00369.x.
16. Четчин А.О., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Ультразвуковое исследование структур головного мозга при экстрапирамидной патологии. М.: АТМО; 2016:80.
17. Hanby M.F., Panerai R.B., Robinson T.G., Haunton V.J. Is cerebral vasomotor reactivity impaired in Parkinson disease? *Clin. Auton. Res.* 2017;27(2):107–111. DOI: 10.1007/s10286-017-0406-x.
18. Gupta A., Chazen J.L., Hartman M., Delgado D., Anumula N., Shao H. et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(11):2884–2891. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.663716.
19. Gurevich T., Gur A.Y., Bornstein N.M., Giladi N., Korczyn A.D. Cerebral vasomotor reactivity in Parkinson's disease, multiple system atrophy and pure autonomic failure. *J. Neurol. Sci.* 2006;243(1–2):57–60. DOI: 10.1016/j.jns.2005.11.028.

References

1. Zhukova N.G., Zhukova I.A., Nikitina M.A., Izhboldina O.P., Mironova Yu.S., Latypova A.V. et al. Objective methods for assessing non-motor manifestations in patients with Parkinson's disease. In the collection: Parkinson's disease and movement disorders Manual for physicians based on the materials of the IV National Congress on Parkinson's disease and movement disorders (with international participation): edited by S.N. Illarioshkina, O.S. Levin. Moscow: Luxury Print; 2017:125–130 (In Russ.).
2. Titova N.V., Katunina E.A., Oleinikova O.M., Lagutin Yu.V., Bezdolny Yu.N., Avakyan G.N. Clinical-electroencephalographic analysis of early stages of Parkinson's disease. *Russian State Medical University. Clinical Neurology*. 2010;4(4):25–29 (In Russ.).
3. Ovsyannikova N.A., Aryev A.L., Zhulev N.M. Cerebrovascular diseases and comorbid conditions – new representations of the problem. *Bulletin of St. Petersburg University*. 2011;11(2):147–154 (In Russ.).
4. Karbainov A.V., Ershova M.V., Illarioshkin S.N. New possibilities for prolonged dopaminergic stimulation in Parkinson's disease. *Actual Issues of Neurology. Journal of Nervous Diseases*. 2016;1:2–6 (In Russ.).
5. Fokin V.A., Trufanov A.G., Litvinenko I.V., Odinak M.M., Voronkov L.V., Efimtsev A.Yu. et al. The problem of differential diagnosis of vascular parkinsonism. *Translational Medicine*. 2016;3(5):103–112 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2016-3-5-103-112.
6. Levin O.S., Chimagomedova A.S. Cognitive disorders in discirculatory encephalopathy. *Psychiatry*. 2018;(78):158–166 (In Russ.).
7. Levin O.S. Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice. Moscow: MEDpress-inform; 2010:256 (In Russ.).
8. Hattori N., Yabe I., Hirata K., Shiga T., Sakushima K., Tsuji-Akimoto S. et al. Brain regions associated with cognitive impairment in patients with Parkinson disease: quantitative analysis of cerebral blood flow using 123I-iodoamphetamine SPECT. *Clin. Nucl. Med.* 2013;38(5):315–320. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182873511.
9. Qiu C., Hu G., Kivipelto M., Laatikainen T., Antikainen R., Fratiglioni L. et al. Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease: the National FINRISK Study. *Hypertension*. 2011;57(6):1094–1000. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171249.
10. Sakharovskaya A.A. Cerebral vascular disorders in Parkinson's disease. St. Petersburg, 2010:173 (In Russ.). URL: <http://medical-diss.com/medicina/tserebralnye-sosudistyie-narusheniya-pri-bolezni-parkinsona>.
11. Vasiliev Yu.N., Bykov T.B., Bender Yu.N. Extrapyramidal disorders: a manual for doctors. Irkutsk: IGMU; 2018:84 (In Russ.).
12. Kirsch J.D., Mathur M., Johnson M.H., Gowthaman G., Scoutt L.M. Advances in transcranial Doppler US: imaging ahead. *Radiographics*. 2013;33(1):E1–E14. DOI: 10.1148/rg.331125071.
13. Kulikov V.P. Ultrasound diagnosis of vascular diseases. A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: STROM; 2011:512 (In Russ.).
14. Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. Ultrasonic angiology. 2nd ed. Moscow: Realnoe Vremya; 2003:324 (In Russ.).
15. Aarsland D., Kurz M.W. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol.* 2010;20(3):633–639. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2009.00369.x.
16. Chechetkin A.O., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N. Ultrasound examination of brain structures in extrapyramidal pathology. Moscow: АТМО; 2016:80 (In Russ.).
17. Hanby M.F., Panerai R.B., Robinson T.G., Haunton V.J. Is cerebral vasomotor reactivity impaired in Parkinson disease? *Clin. Auton. Res.* 2017;27(2):107–111. DOI: 10.1007/s10286-017-0406-x.
18. Gupta A., Chazen J.L., Hartman M., Delgado D., Anumula N., Shao H. et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(11):2884–2891. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.663716.
19. Gurevich T., Gur A.Y., Bornstein N.M., Giladi N., Korczyn A.D. Cerebral vasomotor reactivity in Parkinson's disease, multiple system atrophy and pure autonomic failure. *J. Neurol. Sci.* 2006;243(1–2):57–60. DOI: 10.1016/j.jns.2005.11.028.

Информация о вкладе авторов

Байбородина И.В. – отбор больных для проведения исследования, курация, проведение ультразвукового исследования структур головного мозга и транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга с оценкой результатов, заполнение базы данных, разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, статистический анализ и интерпретация, написание статьи.

Завадовская В.Д. – руководство научной темой исследования, окончательное утверждение статьи для печати.

Жукова Н.Г. – клинический отбор пациентов для исследования, разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных.

Зоркальцев М.А. – концепция, дизайн, оформление, редактирование, статистический анализ и интерпретация.

Жукова И.А. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных.

Information on author contributions

Bayborodina I.V. – selection of patients for the study, supervision of patients, the ultrasound examination of brain structures and transcranial duplex scanning of cerebral vessels with the evaluation of results, filling out the database, development of the concept and design of the study, data analysis, statistical analysis, data interpretation, and writing the article.

Zavadovskaya V.D. – scientific supervision of the study and final approval of the article for publication.

Zhukova N.G. – clinical selection of patients for research, development of the concept and design of the study, and data analysis.

Zorkaltsev M.A. – concept and design of the study, formatting, editing, statistical analysis, and data interpretation.

Zhukova I.A. – development of the concept and design of the study and data analysis.



Сведения об авторах

Байбородина Ирина Васильевна, врач ультразвуковой диагностики, заведующий отделением ультразвуковой диагностики, ООО Клинико-диагностический центр «Ритм», Республика Бурятия, г. Улан-Удэ. ORCID 0000-0001-8222-5454.

E-mail: i.baiborodina@mail.ru.

Завадовская Вера Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор, и.о. заведующего кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6231-7650.

E-mail: wdzav@mail.ru.

Жукова Наталья Григорьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6547-6622.

E-mail: znatali@yandex.ru.

Зоркальцев Максим Александрович, д-р мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0025-2147.

E-mail: zorkaltsev@mail.ru.

Жукова Ирина Александровна, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5679-1698.

E-mail: znatali@yandex.ru.

 **Байбородина Ирина Васильевна**, e-mail: i.baiborodina@mail.ru.

Information about the authors

Irina V. Bayborodina, Doctor of Ultrasonic Diagnostics, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Clinical and Diagnostic Center "Rhythm" LLC. ORCID 0000-0001-8222-5454.

E-mail: i.baiborodina@mail.ru.

Vera D. Zavadovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Acting Head of the Department of Diagnostic Radiology and Radiotherapy, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-6231-7650.

E-mail: wdzav@mail.ru.

Natalia G. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-6547-6622.

E-mail: znatali@yandex.ru.

Maxim A. Zorkaltsev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Diagnostic Radiology and Radiotherapy, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-0025-2147.

E-mail: zorkaltsev@mail.ru.

Irina A. Zhukova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-5679-1698.

E-mail: znatali@yandex.ru.

 **Irina V. Bayborodina**, e-mail: i.baiborodina@mail.ru.

Received January 29, 2020

Поступила 29.01.2020

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-149-156>
УДК 616.12-089.8-78:612.13]-06:617.735-008.6

Корреляция параметров искусственного кровообращения и гемодинамики во время кардиохирургических операций и структурно-функционального состояния сетчатки

М.Л. Дьякова¹, Ю.К. Подоксенов^{1,2}, В.М. Шипулин^{1,2}, Е.В. Шишнева¹,
Н.О. Каменщиков¹, О.И. Кривошеина², М.С. Дениско²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель исследования: изучить изменения структурно-функционального состояния сетчатки у кардиохирургических больных, развившиеся в результате воздействия искусственного кровообращения (ИК), а также выявить факторы, влияющие на характер и степень данных изменений.

Материал и методы. Обследованы 10 пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию с использованием ИК. Офтальмологическое обследование выполняли перед кардиохирургическим вмешательством и на 10–14-е сут после операции.

Результаты. На 10–14-е сут после кардиохирургического вмешательства максимально скорректированная острота зрения, показатели периметрии, уровень внутриглазного давления, структуры переднего отрезка глазных яблок статистически значимо не изменились. При офтальмоскопии в 30% случаев на глазном дне по ходу артерий 1-го и 2-го порядка обнаруживались очаги ишемического отека. У одного пациента (10%) уменьшилась толщина ганглионарного слоя и слоя нервных волокон, что может быть связано с интраоперационной ишемией ветвей глазничной артерии, питающей зрительный нерв. Выявленные изменения имели прямую взаимосвязь с уровнем максимально среднего артериального давления (САД) во время ИК и колебанием абсолютных значений САД во время ИК: САД ≥ 90 мм рт. ст. во время ИК в 100% случаев ассоциировалось с появлением очагов ишемического отека сетчатки. Если разница между максимальным и минимальным уровнем САД во время ИК составляла >20 мм рт. ст., то изменения сетчатки развивались чаще ($p = 0,0350$) по сравнению с больными, у которых колебания САД во время ИК были <20 мм рт. ст.

Заключение. Наиболее значимые изменения в органах зрения у больных, перенесших кардиохирургические операции с ИК, происходят в сетчатке глаз. Факторами, сопряженными с появлением патологических ишемических изменений в сетчатке, являются колебания САД во время ИК (≥ 20 мм рт. ст.) и абсолютное значение максимального САД во время ИК (>90 мм рт. ст.).

Ключевые слова:	искусственное кровообращение, нарушения микроциркуляции, осложнения, среднее артериальное давление, сетчатка.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента.
Для цитирования:	Дьякова М.Л., Подоксенов Ю.К., Шипулин В.М., Шишнева Е.В., Каменщиков Н.О., Кривошеина О.И., Дениско М.С. Корреляция параметров искусственного кровообращения и гемодинамики во время кардиохирургических операций и структурно-функционального состояния сетчатки. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):149–156. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-149-156 .

Дьякова Мария Леонидовна, e-mail: prima.maria@mail.ru.

Correlations of the parameters of cardiopulmonary bypass and hemodynamics during cardiac surgery and the structural and functional state of the retina

Maria L. Diakova¹, Yury K. Podoksenov^{1, 2}, Vladimir M. Shipulin^{1, 2},
Evgeniya V. Shishneva¹, Nikolay O. Kamenshchikov¹, Olga I. Krivosheina²,
Maryana S. Denisko²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Objective. To study the structural and functional retinal changes developed in cardiac surgery patients as a consequence of cardiopulmonary bypass and to identify the factors affecting the nature and extent of changes observed.

Material and Methods. Ten patients who underwent cardiac surgery under cardiopulmonary bypass (CPB) were studied. The ophthalmologic examination was performed before cardiac surgery and 10–14 days after the surgery.

Results. On days 10 to 14, after cardiac surgery, visual acuity was restored to the maximum; the perimetry indicators, the level of intraocular pressure, and the structures of the anterior segment of the eyeballs did not change significantly. The ophthalmoscopy revealed the foci of ischemic edema in the fundus along with the first- and second-order arteries in 30% of cases. The thickness of ganglionic and nerve fiber layers decreased in one patient (10%), which may be associated with the intraoperative ischemia of orbital artery branches feeding the optic nerve. These changes had direct relationships with the level of maximum mean blood pressure (MBP) during CPB and the fluctuation of absolute MBP values during CPB: MBP \geq 90 mmHg during CPB was associated with the occurrence of ischemic foci in the retina in 100% of cases. If the difference between the maximum and minimum MBP levels during CPB exceeded 20 mmHg, the changes in the retina occurred more frequently ($p = 0.0350$) than in the cases where MBP fluctuations during CPB were less than 20 mmHg.

Conclusions. The most significant changes in the vision organs of patients undergoing cardiac surgery under CPB occur in the retina. Factors associated with the occurrence of pathological ischemic changes in the retina were fluctuations in MBP during CPB (\geq 20 mmHg) and the absolute value of maximum MBP during CPB ($>$ 90 mmHg).

Keywords:	cardiopulmonary bypass, microcirculatory disorders, complications, mean arterial pressure, retina.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The study had no sponsorship.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients.
For citation:	Diakova M.L., Podoksenov Y.K., Shipulin V.M., Shishneva E.V., Kamenshchikov N.O., Krivosheina O.I., Denisko M.S. Correlations of the parameters of cardiopulmonary bypass and hemodynamics during cardiac surgery and the structural and functional state of the retina. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):149–156. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-149-156 .

Введение

Подавляющее большинство кардиохирургических операций выполняется с использованием искусственного кровообращения (ИК). ИК применяют для обеспечения кардиохирургических операций более 60 лет, в настоящее время число операций с ИК в год в мире превышает 1 млн [1].

Сама процедура ИК вызывает целый каскад различных патофизиологических процессов в организме. Они,

в свою очередь, вызваны в большей степени активацией системного воспалительного ответа как результата прохождения крови через поверхности физиологического контура ИК [1, 2].

Интегральной современной концепцией патофизиологии ИК считается положение о системной активации под его влиянием компонентов крови и эндотелия сосудов, приводящей к воспалительной реакции всего организма [1].

ИК активирует 5 плазменных белковых систем: контактную, внутренний и внешний пути свертывания, систему комплемента и фибринолитическую систему. Физиологические контуры систем ИК, покрытые гепариноподобными соединениями, изменяют характер реакции адсорбции, но не снижают риск тромбообразования [3, 4].

Кровотечения и тромбозоболоческие осложнения, вызванные ИК, связаны с активацией тромбоцитов и белков плазмы, а также с использованием гепарина и протаминсульфата [5].

Массивный выход жидкости из сосудистого русла в интерстиций является результатом повышения системного венозного давления, объемной нагрузки пациента жидкостью, снижения концентрации протеинов плазмы крови (как результат дилуции и адсорбции), а также системного воспалительного ответа, который повышает проницаемость стенок капилляров [1, 2].

Изменения белков в крови больного, происходящие под влиянием ее контакта с инородными поверхностями биологического контура ИК, вызывают активацию комплемента, изменения кининовой системы, фибринолиз и изменения коагуляции. Этим же процессам способствует травма клеточных элементов крови, в особенности тромбоцитов и нейтрофилов. Травма клеточных элементов крови в контуре ИК приводит к их адгезии и образованию микроагрегатов, вызывающих возникновение микротромбов в капиллярном русле различных органов [6, 7].

В настоящее время известно, что «залповое» поступление микроэмболов в церебральный кровоток регистрируется во многих случаях при хирургических манипуляциях на сердце и аорте (канюлирование и деканюлирование аорты, наложение и снятие аортальных зажимов, подключение аппарата ИК, возврат к естественному кровообращению). При операциях на открытом сердце значительное количество воздушных микроэмболов поступает также из камер сердца и просвета крупных сосудов в момент возобновления сердечной деятельности. Известно, что ни один из современных аппаратов ИК не способен удалить все воздушные эмболы, поступающие в венозную магистраль. Жировая микроэмболия также неминуемо сопутствует всем хирургическим вмешательствам с обширной травматизацией подкожной жировой клетчатки и/или костных структур, в частности, вследствие стернотомии при кардиохирургических операциях [6].

Таким образом, после проведения операций с ИК можно ожидать развития ряда побочных эффектов, таких как кровотечение, системный воспалительный ответ, неврологические и нейрокогнитивные нарушения, почечная, легочная, сердечная и полиорганная дисфункции.

Учитывая сложные изменения в организме на фоне проведения операций с ИК и высокую чувствительность ретинальных сосудов к изменениям реологии крови, уровню среднего артериального давления (САД), можно предположить вероятность развития изменений на уровне сосудов микроциркуляторного русла сетчатки у пациентов, перенесших операции с ИК, поскольку сетчатка глаза – это «зеркало мозгового кровообращения». Таким образом, выявив нарушения микроциркуляции на уровне сетчатки глаза, можно ожидать появления подобных расстройств и на уровне головного мозга, вну-

тренних органов. В связи с этим важным представляется диагностика патологических изменений сетчатки и анализ факторов, которые могут повлиять на их появление. Несмотря на большой опыт выполнения операций с ИК, на данный момент этот вопрос остается еще мало исследованным.

Цель исследования: изучить изменения в структурно-функциональном состоянии сетчатки у кардиохирургических больных, перенесших оперативное вмешательство в условиях ИК, а также выявить факторы, влияющие на характер и степень данных изменений.

Материал и методы

В исследование включены 10 пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию – аортокоронарное шунтирование (АКШ) с использованием ИК. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Показатели Indicators	n = 10
Пол: мужчины, n (%) Gender: men, n (%)	10 (100)
Возраст, лет, Me [25;75] Age, years, Me [25;75]	59,2 [56; 64]
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [25;75] Body mass index, kg/m ² , Me [25;75]	30,75 [27; 34,2]
<i>Основное заболевание</i> <i>Underlying disease</i>	
Ишемическая болезнь сердца, n (%) Coronary artery disease, n (%)	10 (100)
<i>Сопутствующие заболевания</i> <i>Concomitant diseases</i>	
Гипертоническая болезнь, n (%) Hypertonic disease, n (%)	10 (100)
Сахарный диабет, n (%) Diabetes, n (%)	4 (40)
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)	6 (60)
Хроническая болезнь почек, n (%) Chronic kidney disease, n (%)	2 (20)
Курение в анамнезе, n (%) Smokers, n (%)	4 (40)

Все больные прооперированы в условиях ИК, фармакоологической кардиоплегии раствором «Кустодиол» (Koebler Chemi, Alsbach-Haenlien, Германия). Во время операции использовали унифицированную хирургическую и анестезиологическую тактику. Анестезиологическое обеспечение выполняли в виде комбинированной анестезии на основе эндотрахеального наркоза (севофлюран) и анальгезии фентанилом. Искусственную вентиляцию легких проводили аппаратом Primus (Dräger, Германия) по полузакрытому контуру в режиме Controlled Mandatory Ventilation по объему с положительным давлением конца выдоха 5 см H₂O, дыхательным объемом 6–8 мл/кг идеальной массы тела, с частотой дыхательных движений и FiO₂, адекватными для обеспечения целевой оксигенации и вентиляции.

Во время ИК использовали тотальную внутривенную анестезию (пропофол, фентанил). ИК выполняли с при-

менением аппарата фирмы Strockert (Strockert, Германия) с одноразовыми мембранными оксигенаторами. ИК проводили в условиях нормотермии, кровообращение обеспечивали непальсирующим кровотоком с объемной скоростью 2,4–2,8 л/мин/м², содержание в крови гемоглобина не менее 80 г/л, уровень гематокрита – 0,24–0,26. Начальная доза гепарина составила 300 ЕД/кг. После окончания ИК выполняли инактивацию гепарина протамина сульфатом из расчета 1 : 1. Контроль гепаринизации и нейтрализации гепарина осуществляли по времени активированного свертывания. По окончании оперативного вмешательства пациентов транспортировали в отделение реанимации. Особенности течения интраоперационного периода представлены в таблице 2.

Таблица 2. Особенности течения интраоперационного периода, Ме [25; 75]

Table 2. Features of a current intra-operative period, Me [25; 75]

Показатели Indicators	n = 10
Длительность ИК, мин Duration of cardiopulmonary bypass, min	69,9 [60; 130]
Время пережатия аорты, мин Aortic clamping time, min	59,9 [35; 58]
Min. САД во время ИК, мм рт. ст. Minimum MBP during CPB, mmHg	58,4 [52; 61]
Max. САД во время ИК, мм рт. ст. Max MBP during cardiopulmonary bypass, mmHg	76,8 [70; 86]
Колебания САД во время ИК, мм рт. ст. The difference in MBP during CPB, mmHg	18,3 [15; 23]
Объемная скорость перфузии, мл/кг/ч Perfusion volumetric speed, mL/kg/h	4,7 [4,1; 5,0]
Сатурация в артериальной крови, % Arterial saturation, %	99 [98; 99,9]

Примечание: Min. САД во время ИК – минимальные значения САД во время ИК, Max. САД во время ИК – максимальные значения среднего АД во время ИК, колебание САД во время ИК рассчитывалось как разница между максимальным и минимальным уровнем САД во время ИК.

Note: CPB – cardiopulmonary bypass; MBP – mean blood pressure. The difference in MBP during CPB was calculated as the difference between the maximum and minimum levels.

Офтальмологическое обследование выполняли перед кардиохирургическим вмешательством и на 10–14-е сут после операции. Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение обследования.

В ходе офтальмологического обследования всем пациентам проводили визометрию, периметрию, бесконтактную тонометрию (бесконтактный тонометр FT-1000, Tomey, Япония), биомикроскопию переднего отрезка глаза, обратную бинокулярную офтальмоскопию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки – макулярной области и диска зрительного нерва (ДЗН) с подсчетом ганглионарных клеток и слоя нервных волокон (оптический когерентный томограф 3D OCT-2000, Topcon Corporation, Япония), фоторегистрацию глазного дна (оптический когерентный томограф 3D OCT-2000, Topcon Corporation, Япония).

Статистический анализ данных проводили в программе STATISTICA 10 StatSoft. Inc. 1984–2011 (USA). Количественные значения выражали как медиану и квартили Ме [25; 75]. Для оценки корреляции использовали коэффициент Спирмена. Для сравнения количественных характеристик применяли U-критерий Манна – Уитни (неза-

висимые выборки) и W-критерий Вилкоксона (зависимые выборки). Для сравнения качественных характеристик использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При проведении офтальмологического исследования у пациентов накануне оперативного вмешательства были выявлены следующие особенности: максимально скорректированная острота зрения у всех пациентов (10 человек, 20 глаз) составляла 0,85 [0,3; 2,0]. Показатель периметрии (сумма показателей поля зрения по восьми меридианам) составляла 467 [450,0; 480,0] градусов.

Уровень внутриглазного давления в 100% случаев находился в пределах референсных значений – 15,5 [13,0; 18,0] мм рт. ст.

По данным биомикроскопии переднего отрезка глазных яблок обследованных пациентов в 100% случаев в хрусталиках обнаруживались начальные признаки катаракты в виде явлений оводнения и единичных спицеобразных помутнений в корковых отделах, обусловивших незначительное (до 0,9) снижение максимально скорректированной остроты зрения. Каких-либо других патологических изменений со стороны переднего отрезка глазных яблок у пациентов (10 человек, 20 глаз) не выявлено.

На глазном дне в ходе офтальмоскопии у всех пациентов (10 человек, 20 глаз) перед кардиохирургическим вмешательством выявлялись признаки гипертензивного ангиоретинопатического изменения артерио-венозного соотношения 1 : 3 – у 80% пациентов (8 человек, 16 глаз), 1 : 4 – у 20% пациентов (2 человека, 4 глаза), наличие артерио-венозных перекрестов 2–3-й степени, симптом «серебряной проволоки» – у 100% пациентов. Состояние сосудов микроциркуляторного русла сетчатки соответствовало степени тяжести основного заболевания.

По данным ОКТ сетчатки, перед операцией толщина сетчатки в области центральной ямки желтого пятна в 100% случаев составляла 231,5 [227,0; 235,0] мкм, что соответствовало нормальному уровню.

На 10–14-е сут после кардиохирургического вмешательства максимально скорректированная острота зрения у всех пациентов (10 человек, 20 глаз) соответствовала исходному уровню. При сравнении показателей периметрии в 100% случаев не выявлено статистически значимой разницы с первоначальным значением. Уровень внутриглазного давления также соответствовал исходному уровню. Со стороны переднего отрезка глазных яблок у обследованных пациентов (10 человек, 20 глаз) ни в одном случае в послеоперационном периоде не зарегистрировано развитие каких-либо патологических изменений или прогрессирование помутнений в хрусталиках.

При осмотре глазного дна в 70% случаев (7 пациентов, 14 глаз) сохранялись признаки гипертензивного ангиоретинопатического изменения артерио-венозного соотношения сетчатки, что соответствовало исходной офтальмоскопической картине.

В 30% случаев ($n = 3$) в ходе офтальмоскопии на глазном дне по ходу артерий 1-го и 2-го порядка обнаруживались очаги ишемического отека беловатого цвета, почти округлой формы, с нечеткими границами, величиной до 1/4–1/6 диаметра ДЗН, располагающиеся по ходу указанных сосудов (рис. 1).



Рис. 1. Фотография глазного дна правого глаза пациента на 14-е сут после оперативного вмешательства. Стрелкой указан ишемический фокус на сетчатке вблизи диска зрительного нерва по ходу верхневисочной артерии
Fig. 1. The photograph of right eye fundus in the patient on day 14 after surgery. The arrow indicates the ischemic focus at the retina near the optic disc along the superior temporal artery

Появление участков ишемического отека в ткани сетчатки, отличающейся высокой чувствительностью к уровню кислорода в крови, свидетельствовало о кратковременном нарушении кровотока в ретинальных артериях 1–2-го порядка в интра- или раннем послеоперационном периодах.

По данным ОКТ сетчатки, в проекции очагов ишемического отека отмечалось увеличение толщины ретинальной ткани в 1,6 раза (до 428 [419,0; 435,0] мкм) по сравнению с исходным значением (258,0 [254,0; 265,0]) ($p < 0,05$), рисунок 2.

Согласно результатам ОКТ ДЗН, у одного пациента (10%) в раннем (10–14-е сут) послеоперационном периоде наблюдалось снижение толщины ганглионарного слоя и слоя нервных волокон сетчатки вокруг ДЗН.

При изучении факторов, которые могли оказать влияние на формирование патологических изменений в сетчатке во время операции, нами были проанализированы параметры САД во время ИК, длительность ИК, время пережатия аорты, объемная скорость перфузии.

Проведен корреляционный анализ Спирмена (табл. 3). Выявлено, что изменения глазного дна имеют прямую взаимосвязь с уровнем максимального САД во время ИК и колебанием абсолютных значений САД во время ИК. Так, повышение уровня САД до 90 мм рт. ст. и более ($n = 2$) во время ИК в 100% случаев было связано с появлением очагов ишемического отека сетчатки. При этом среди пациентов, у которых разница между максимальным уровнем САД и минимальным уровнем САД во время ИК составила более 20 мм рт. ст. ($n = 6$), такие изменения встречались чаще ($p = 0,0350$) – в 67% случаев (у 4 пациентов из 6), по сравнению с больными, у которых колебания САД во время ИК были менее 20 мм рт. ст.

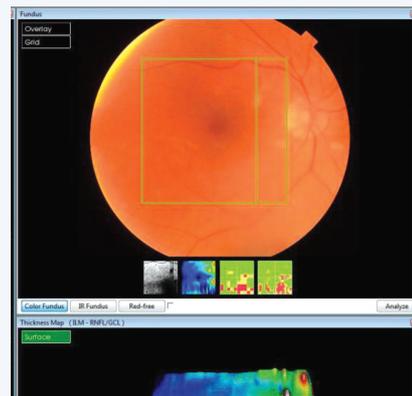


Рис. 2. ОКТ-томограмма в проекции ишемического фокуса на сетчатке пациента на 14-е сут после оперативного вмешательства
Fig. 2. Optical coherence tomography in the projection of ischemic focus in the patient's retina on day 14 after surgery

Таблица 3. Корреляция между параметрами ИК и изменениями сетчатки (очаги ишемического отека) после операции

Table 3. Correlation between CPB parameters and retinal changes (foci of ischemic edema) after surgery

Показатели Indicators	Коэффициент корреляции Спирмена Spearman's correlation coefficient
Длительность ИК CPB duration	0,106925
Min. САД во время ИК Minimum MBP during CPB	0,356416
Max. САД во время ИК Maximum MBP during CPB	0,712832*
Колебание САД во время ИК The difference in MBP during CPB	0,748474*
Время пережатия аорты Aortic clamping time	-0,071067
Объемная скорость перфузии Volumetric perfusion rate	0,320775

Примечание: Min. САД во время ИК – минимальные значения САД во время ИК, max. САД во время ИК – максимальные значения среднего АД во время ИК, колебание САД во время ИК рассчитывалось как разница между максимальным и минимальным уровнем САД во время ИК, ОСП – объемная скорость перфузии, * – $p < 0,05$.

Note: CPB – cardiopulmonary bypass; MBP – mean blood pressure. The difference in MBP during CPB was calculated as the difference between the maximum and minimum levels. * – $p < 0.05$.

Обсуждение

Хотя абсолютное большинство пациентов переносят ИК без существенных проблем, субклинические и клинические доказательства побочных эффектов ИК отмечаются достаточно часто. Нами были изучены патологические изменения сетчатки, развившиеся у пациентов после проведения операций с ИК.

Обращало на себя внимание то, что у 40% больных отмечено появление выраженных изменений в сетчатке глаза и структуре ганглионарных волокон: в 30% случаев появились очаги ишемического отека на сетчатке глаза, у 10% – уменьшение толщины ганглионарных волокон. По нашему мнению, данные изменения могут быть связаны с интраоперационной ишемией ветвей глазничной артерии, в частности, центральной артерии сетчатки, а также ветвей, кровоснабжающих зрительный нерв. Как уже упоминалось, сосуды микроциркуляторного русла сетчатки весьма чувствительны к колебаниям САД и степени оксигенации крови.

Учитывая эти особенности, нами были проанализированы параметры гемодинамики во время процедуры ИК.

Так как цель ИК – адекватная доставка кислорода тканям, то одними из главных показателей являются САД во время перфузии и объемная скорость перфузии (ОСП, л/мин), которая рассчитывается на основании площади поверхности тела и необходимого перфузионного индекса (ПИ) – аналога сердечного индекса при естественном кровообращении. ОСП или ПИ зависят от режима гипотермии и возраста больного [8].

Целевое АД во время ИК остается одним из фундаментальных вопросов в кардиоанестезиологии. Большинство исследований ограничены из-за гетерогенности пациентов или иных изъянов в дизайне и статистической силе [9].

Уровень САД во время ИК, необходимый для обеспечения адекватной перфузии органов и тканей, не определен. В особенности не ясна нижняя граница безопасного САД: часть исследователей защищают низкое (50–60 мм рт. ст.), часть – высокое (70–80 мм рт. ст. и выше) САД во время ИК. Во многих центрах САД поддерживают на уровне 50–60 мм рт. ст. у большинства взрослых пациентов во время ИК. Эти цифры основываются на данных, что 50 мм рт. ст. являются нижним пределом церебральной ауторегуляции [1].

Неопределенность целевого уровня САД еще более усугубляется имеющейся у многих пациентов исходной артериальной гипертензией. Предлагается использовать более высокое САД у пациентов с гипертензией, основываясь на предположении, что у таких пациентов имеется сдвиг кривой ауторегуляции мозгового кровообращения вправо [10]. Однако степень этого сдвига, если он есть, остается неясной. Как результат, на практике анестезиологи не могут достоверно определить, когда АД становится слишком низким у данного конкретного пациента. В то же время низкое САД во время ИК может иметь некоторые преимущества (меньшая травма форменных элементов крови, уменьшение некоронарного коллатерального кровотока в сердце).

Другие исследователи поддерживают более высокое САД (>70 мм рт. ст.) во время ИК [11–13], опираясь на данные, что нижний лимит ауторегуляции кровотока может быть гораздо выше 50 мм рт. ст. Странники более высокого САД во время ИК отмечают, что многие пациенты в кардиохирургии являются лицами пожилого возраста,

страдают артериальной гипертензией и рядом сопутствующих цереброваскулярных заболеваний.

Теоретически перфузионное давление выше 70 мм рт. ст. может уменьшить риск гипоперфузии мозга в группе пациентов высокого риска и усилить коллатеральный кровоток в случае эмболии [10].

Согласно результатам наших исследований, повышение уровня САД во время ИК более 90 мм рт. ст. в 100% случаев сопровождается значительным изменением трансмурального (разница давления внутри и снаружи сосуда) давления и, вследствие включения механизма миогенной ауторегуляции кровотока, приводит к полному перекрытию кровотока в ретинальных артериях с появлением ишемических очагов на сетчатке. Полученные данные согласуются с мнением, что высокое перфузионное давление (>90 мм рт. ст. у взрослых) негативно влияет на организм пациента в целом и повышает риск развития таких серьезных осложнений, как расслоение аорты и геморрагический инсульт, поэтому его необходимо своевременно снижать [1, 14].

Считается, что перфузионное давление у взрослых пациентов не должно быть ниже 50–60 мм рт. ст. Повышенное внимание к его нижней границе связано с тем, что основное число кардиохирургических больных – это пациенты среднего и старшего возраста, главными факторами повреждения головного мозга у которых являются выраженный цереброваскулярный стеноз и нарушения миогенной ауторегуляции мозгового кровотока, связанные с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. У данной категории больных рекомендуется поддерживать САД на уровне 70–80 мм рт. ст. Искусственное повышение АД оправданно только для пациентов высокого риска. В остальных случаях применение вазопрессоров только усугубляет расстройства микроциркуляции, характерные для ИК [10].

В ходе проведенного нами исследования у всех пациентов уровень САД во время ИК не опускался ниже 50 мм рт. ст. При проведении корреляционного анализа не выявлено статистически значимых данных о взаимосвязи между минимальным уровнем САД во время ИК и появлением патологических изменений со стороны сетчатки. Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать значение САД во время ИК, равное 50 мм рт. ст., как допустимый уровень минимального САД, не оказывающий негативного влияния на состояние ретинального кровотока.

Необходимо отметить, что в ряде ранее проведенных проспективных наблюдательных исследованиях оценивалось влияние артериальной гипотонии на ИК (обычно определяемой как САД < 50 мм рт. ст.) и риск развития побочных эффектов. Первичной точкой, определяемой в указанных исследованиях, как правило, являлась неврологическая дисфункция (определяемая весьма вариативно). Было установлено, что у пациентов с артериальной гипотонией во время ИК неврологические или нейропсихологические функции ухудшались [15] либо оставались неизменными [10].

Кроме абсолютных значений минимально и максимально допустимых уровней САД во время ИК необходимо контролировать и колебания САД (разница в уровне максимального и минимального САД во время ИК). Как показало наше исследование, данный показатель имеет столь же важное значение, как и уровень наибольшего САД во время ИК. Уровень САД не должен изменяться

во время ИК более чем на 20 мм рт. ст., поскольку превышение данной величины приводит к нарушению кровотока на уровне микроциркуляторного русла сетчатки в 67% случаев.

Заключение

Наиболее значимые изменения в органах зрения у больных, перенесших кардиохирургические операции с ИК, происходят в сетчатке глаз.

Литература

1. Корнилов И.А., Пономарев Д.Н., Шмырев В.А., Скопец А.А., Синельников Ю.С., Ломиворотов В.В. Физиологические параметры искусственного кровообращения с точки зрения доказательной медицины. Часть I. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016;13(2):57–69. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-2-57-69.
2. Бунятян А.А., Мизиков В.М. Анестезиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011:1104.
3. Радивилко А.С. Профилактика осложнений после операций с искусственным кровообращением (дайджест публикаций). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;(3):117–123. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-3-117-123.
4. Ranucci M., Conti D., Castelvechchio S., Menicanti L., Frigiola A., Ballotta A. et al. Hematocrit on cardiopulmonary bypass and outcome after coronary surgery in nontransfused patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2010;89(1):11–17. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.078.
5. Бабаев М.А., Еременко А.А., Винницкий Л.И., Бунятян К.А. Причины возникновения полиорганной недостаточности при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения. *Общая реаниматология*. 2010;6(3):76. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-3-76.
6. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Ванчиккин А.В., Полунина А.Г., Лефтерова Н.П., Казановская С.Н. Эхокардиографические корреляты при когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций. *Креативная кардиология*. 2015;(4):13–25. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.04.02.
7. Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Кузнецов М.С., Пономаренко И.В., Насрашвили Г.Г., Шипулин В.М. Антеградная унилатеральная перфузия головного мозга через брахиоцефальный ствол при операциях на дуге аорты. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(1):195–198.
8. Murphy G.S., Hessel E.A., Groom R.C. Optimal perfusion during car-

diopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesth. Analg.* 2009;108(5):1394–1417. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181875e2e.

9. Hessel E.A. What's new in cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2019;33(8):2296–2326. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.01.039.
10. Корнилов И.А., Пономарев Д.Н., Шмырев В.А., Скопец А.А., Синельников Ю.С., Ломиворотов В.В. Физиологические параметры искусственного кровообращения с точки зрения доказательной медицины (часть 2). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016;13(3):29–42. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-3-29-42.
11. Joshi B., Ono M., Brown C., Brady K., Easley R.B., Yenokyan G. et al. Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* 2012;114(3):503–510. DOI: 10.1213/ane.0b013e31823d292a.
12. Лысенко А.В., Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Стоногин А.В. Мониторинг церебральной гемодинамики во время коронарного шунтирования без искусственного кровообращения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015;8(6):4–7. DOI: 10.17116/kardio2015864-7.
13. Vedel A.G., Holmgaard F., Rasmussen L. S., Langkilde A., Paulson O.B., Lange T. et al. High-Target Versus Low-Target Blood Pressure Management During Cardiopulmonary Bypass to Prevent Cerebral Injury in Cardiac Surgery Patients: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2018;137(17):1770–1778. DOI: 10.1161/circulationaha.117.030308.
14. Ono M., Brady K., Easley R.B., Brown C., Kraut M., Gottesman R.F. et al. Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;147(1):483–489. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.07.069.
15. Sun L.Y., Chung A.M., Farkouh M.E., van Diepen S., Weinberger J., Bourke M. et al. Defining an intraoperative hypotension threshold in association with stroke in cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2018;129(3):440–447. DOI: 10.1097/aln.0000000000002298.

References

1. Kornilov I.A., Ponomarev D.N., Shmyrev V.A., Skopets A.A., Sinelnikov Y.S., Lomivorotov V.V. Physiological parameters of artificial blood circulation from the position of the evidence based medicine. Part 1. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2016;13(2):57–69 (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-2-57-69.
2. Bunyatyan A.A., Mizikov V.M. Anesthesiology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2011:1104 (In Russ.).
3. Radivilko A.S. Prevention of complications after surgery with cardiopulmonary bypass. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016;(3):117–123 (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2016-3-117-123.
4. Ranucci M., Conti D., Castelvechchio S., Menicanti L., Frigiola A., Ballotta A. et al. Hematocrit on cardiopulmonary bypass and outcome after coronary surgery in nontransfused patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2010;89(1):11–17. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.078.
5. Babayev M.A., Yeremenko A.A., Vinnitsky L.I., Bunyatyan K.A. Causes of multiple organ dysfunction during cardiopulmonary operations under extracorporeal circulation. *General Reanimatology*. 2010;6(3):76 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2010-3-76.
6. Bockeria L.A., Golukhova E.Z., Vanichkin A.V., Polunina A.G., Lefterova N.P., Kazanovskaya S.N. Echocardiographic correlates at cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Creative Cardiology*. 2015;(4):13–25 (In Russ.). DOI: 10.15275/kreatkard.2015.04.02.
7. Kozlov B.N., Panfilov D.S., Kuznetsov M.S., Ponomarenko I.V., Nasrashvili G.G., Shipulin V.M. Antegrade unilateral cerebral perfusion through the brachiocephalic shaft during operations on the aortic arch. *Angiology and Vascular Surgery*. 2016;22(1):195–198 (In Russ.).
8. Murphy G.S., Hessel E.A., Groom R.C. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesth. Analg.*

- 2009;108(5):1394–1417. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181875e2e.
9. Hessel E.A. What's new in cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2019;33(8):2296–2326. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.01.039.
10. Kornilov I.A., Ponomarev D.N., Shmyrev V.A., Skopets A.A., Sinelnikov Y.S., Lomivorotov V.V. Physiological parameters of artificial blood circulation from the position of the evidence based medicine (part 2). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2016;13(3):29–42 (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-3-29-42.
11. Joshi B., Ono M., Brown C., Brady K., Easley R.B., Yenokyan G. et al. Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* 2012;114(3):503–510. DOI: 10.1213/ane.0b013e31823d292a.
12. Lysenko A.V., Belov Yu.V., Komarov R.N., Stonogin A.V. Monitoring of cerebral hemodynamics during off-pump coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2015;8(6):4–7 (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio2015864-7.
13. Vedel A.G., Holmgaard F., Rasmussen L.S., Langkilde A., Paulson O.B., Lange T. et al. High-Target Versus Low-Target Blood Pressure Management During Cardiopulmonary Bypass to Prevent Cerebral Injury in Cardiac Surgery Patients: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2018;137(17):1770–1778. DOI: 10.1161/circulationaha.117.030308.
14. Ono M., Brady K., Easley R.B., Brown C., Kraut M., Gottesman R.F. et al. Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;147(1):483–489. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.07.069.
15. Sun L.Y., Chung A.M., Farkouh M.E., van Diepen S., Weinberger J., Bourke M. et al. Defining an intraoperative hypotension threshold in association with stroke in cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2018;129(3):440–447. DOI: 10.1097/aln.0000000000002298.

Информация о вкладе авторов

Шипулин В.М., Подоксенов Ю.К., Кривошеина О.И. – концепция и дизайн исследования.

Дьякова М.Л., Дениско М.С., Каменщиков Н.О. – сбор и обработка материала.

Дьякова М.Л., Каменщиков Н.О. – статистическая обработка.

Дьякова М.Л., Шишнева Е.В. – написание текста.

Шипулин В.М., Подоксенов Ю.К., Кривошеина О.И., Шишнева Е.В. – редактирование.

Сведения об авторах

Дьякова Мария Леонидовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9353-7234.

E-mail: prima.maria@mail.ru.

Подоксенов Юрий Кириллович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8939-2340.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

Шипулин Владимир Митрофанович, д-р мед. наук, профессор, научный руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1956-0692.

E-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru.

Шишнева Евгения Васильевна, канд. мед. наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2799-0190.

E-mail: shi@cardio-tomsk.ru.

Каменщиков Николай Олегович, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4289-4439.

E-mail: nikolajkamenof@mail.ru.

Кривошеина Ольга Ивановна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7509-5858.

E-mail: oikr@yandex.ru.

Дениско Марьяна Сергеевна, ассистент, кафедра офтальмологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2696-7183.

E-mail: m.s.sharova@mail.ru.

 **Дьякова Мария Леонидовна**, e-mail: prima.maria@mail.ru.

Information on author contributions

Shipulin V.M., Podoksenov Yu.K., and Krivosheina O.I. – research concept and study design.

Diakova M.L., Denisko M.S., and Kamenshchikov N.O. – collection and processing of data.

Diakova M.L. and Kamenshchikov N.O. – statistical processing data.

Diakova M.L. and Shishneva E.V. – writing the text of manuscript.

Shipulin V.M., Podoksenov Yu.K., Krivosheina O.I., and Shishneva E.V. – revision of essential content.

Information about the authors

Maria L. Diakova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9353-7234.

E-mail: prima.maria@mail.ru.

Yury K. Podoksenov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8939-2340.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

Vladimir M. Shipulin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1956-0692.

E-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru.

Evgeniya V. Shishneva, Cand. Sci. (Med.), Chief of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2799-0190.

E-mail: shi@cardio-tomsk.ru.

Nikolay O. Kamenshchikov, Anesthesiologist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4289-4439.

E-mail: nikolajkamenof@mail.ru.

Olga I. Krivosheina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-7509-5858.

E-mail: oikr@yandex.ru.

Maryana S. Denisko, Assistant Professor, Department of Ophthalmology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-2696-7183.

E-mail: m.s.sharova@mail.ru.

 **Maria L. Diakova**, e-mail: prima.maria@mail.ru.

Received February 27, 2020

Поступила 27.02.2020

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-157-162>
УДК 616.124.2:616.127-007:612.172

Положительное влияние модуляции сердечной сократимости на сократимость миокарда и синхронизацию левого желудочка у пациента с некомпактным миокардом левого желудочка

И.А. Рябов, И.Н. Мамчур, Т.Ю. Чичкова, С.Е. Мамчур, И.Н. Сизова,
Н.С. Бохан, Е.А. Хоменко, О.М. Чистюхин

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Аннотация

Представлен клинический случай мужчины 58 лет с впервые манифестирующей клиникой хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне значимого снижения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Методом эхокардиографии был установлен диагноз некомпактного миокарда левого желудочка (НМЛЖ). Через 12 мес. на фоне прогрессирования течения заболевания, несмотря на подобранную оптимальную медикаментозную терапию, пациенту имплантировано устройство модуляции сердечной сократимости (МСС). Оценка течения заболевания, качества жизни, переносимости физической нагрузки и сократимости миокарда проводилась до операции и через 6 мес. Ведущими методами оценки стали: сбор жалоб и осмотр больного, электрокардиография (ЭКГ), заполнение Миннесотского опросника оценки качества жизни больных, тест шестиминутной ходьбы, велоспирометрия (ВСЭМ), эхокардиография.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность, модуляция сердечной сократимости, некомпактный миокард левого желудочка.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от пациента.
Для цитирования:	Рябов И.А., Мамчур И.Н., Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Сизова И.Н., Бохан Н.С., Хоменко Е.А., Чистюхин О.М. Положительное влияние модуляции сердечной сократимости на сократимость миокарда и синхронизацию левого желудочка у пациента с некомпактным миокардом левого желудочка. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):157–162. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-157-162 .

Positive impact of cardiac contractile modulation on myocardial contractility and left ventricular synchronization in a patient with a left ventricular noncompaction

Ilya A. Ryabov, Irina N. Mamchur, Tatiana Yu. Chichkova, Sergey E. Mamchur,
Irina N. Sizova, Nikita S. Bokhan, Egor A. Khomenko, Oleg M. Chistyukhin

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnoviy bulv., Kemerovo, 650000, Russian Federation

✉ Мамчур Сергей Евгеньевич, e-mail: sergei-mamchur@mail.ru.

Abstract

The article provides a clinical case of a 58-year-old man with the first clinical manifestation of chronic heart failure in the presence of a significant decrease in the left ventricular ejection fraction. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy was diagnosed by echocardiography. After 12 months, a cardiac contractility modulation device was implanted to the patient in the presence of disease progression despite optimal medical therapy. We assessed the course of disease, quality of life, exercise tolerance, and myocardial contractility of the patient before and six months after surgery. The methods of assessment were collection of patient complaints, physical examination, electrocardiography (ECG), filling out the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), six-minute walk test, spirometry, and echocardiography.

Keywords:	chronic heart failure, cardiac contractility modulation, non-compact myocardium of the left ventricle.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The study did not have sponsorship.
For citation:	Ryabov I.A., Mamchur I.N., Chichkova T.Yu., Mamchur S.E., Sizova I.N., Bokhan N.S., Khomenko E.A., Chistyukhin O.M. Positive impact of cardiac contractile modulation on myocardial contractility and left ventricular synchronization in a patient with a left ventricular noncompaction. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):157–162. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-157-162 .

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) – редкая кардиомиопатия, обусловленная предположительно нарушениями в эмбриогенезе сердца. Не существует единого мнения, является ли НМЛЖ самостоятельным заболеванием или анатомическим феноменом, сопутствующим другим патологическим состояниям сердца [1]. Большинство больных принадлежат к мужскому полу (от 56 до 82%) [2].

Методом выбора в диагностике НМЛЖ является эхокардиография, результаты которой могут быть дополнены магнитно-резонансной томографией (МРТ). Наиболее приемлемыми для диагностики считают критерии, разработанные R. Jenni et al. В большинстве случаев (96–100%) патологические изменения наблюдаются в верхушечно-боковых отделах левого желудочка (ЛЖ) [3].

НМЛЖ дебютирует клиникой хронической сердечной недостаточности (ХСН) (30–73%), желудочковыми нарушениями ритма (18–47%) и эпизодами системных тромбоэмболий (21–38%). Прогноз заболевания неблагоприятен. В течение 7-летнего наблюдения смертность составляет приблизительно 22%. Основные причины смерти при НМЛЖ – терминальная ХСН и внезапная сердечная смерть (ВСС) [4].

Модуляция сердечной сократимости (МСС) – метод терапии ХСН, основанный на электрофизиологии кардиомиоцитов. Система для МСС представляет собой имплантируемое устройство с тремя эндокардиальными электродами. В запланированные промежутки времени устройство наносит двухфазный высокоамплитудный (до 7,5 В) импульс в межжелудочковую перегородку в фазу абсолютной рефрактерности. Экспериментальные данные показывают, что МСС-сигналы запускают каскад реакций, приводящий к росту концентрации внутриклеточного кальция и увеличению силы сокращения ЛЖ. Обнаружено также, что в отдаленные сроки при длительном применении МСС происходит изменение экспрессии SERCA2a и ряда других генов как в зоне непосредственного воздействия сигналов, так и в других участках миокарда желудочков [5].

Пациент К., 58 лет, последние 12 мес. наблюдался с диагнозом дилатационной кардиомиопатии. За данный пе-

риод, несмотря на подбор оптимальной медикаментозной терапии, трижды госпитализирован в стационар по поводу декомпенсации бивентрикулярной ХСН. Пациент внесен в список кандидатов на трансплантацию сердца. В качестве первичной профилактики ВСС проведена имплантация двухкамерного кардиовертера-дефибриллятора Fortify St. Jude Medical. Принимаемая медикаментозная терапия: бета-адреноблокатор (метопролол сулцинат), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (рамиприл), антагонист минералкортикоидных рецепторов (спиронолактон), петлевой диуретик (торасемид). За последующие 6 мес. два раза госпитализирован по поводу декомпенсации ХСН. Учитывая неэффективность консервативной терапии, принято решение об имплантации системы МСС.

Перед вмешательством проведен осмотр больного, анкетирование Миннесотским опросником оценки качества жизни больных ХСН (MHFLQ), определены показатели общего и биохимического анализов периферической крови. Проведены электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, в том числе в трехмерном режиме реального времени (3D-real time echocardiography, 3DRTE), режиме speckle-tracking (STE), тест шестиминутной ходьбы, велоспириометрия (ВСЭМ). Основные клинические данные приведены в таблице 1.

По ЭКГ прослеживался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 66 уд./мин. При программировании кардиовертера-дефибриллятора – работа в режиме A-sense/V-sense 100% времени.

После проведенного обследования выполнена операция по имплантации устройства МСС Optimizer Smart. Установлен режим проведения терапии – 7 ч в сутки. Ввиду плохой субъективной переносимости импульсов МСС установлена амплитуда нанесения импульса 5,0 В с обоих электродов. Предсердный электрод не имплантировался ввиду отсутствия у пациента эпизодов предсердной тахикардии и наличия правопредсердного электрода кардиовертера-дефибриллятора. Запрограммировано пороговое значение тахисистолии в 110 уд./мин. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии, явления сердечной недостаточности субкомпенсированы. Подобрана оптимальная медикаментозная терапия.

Таблица 1. Сравнение показателей, характеризующих клиническое течение заболевания, у пациента К.**Table 1.** Comparison of the indicators characterizing the clinical course of disease in patient K.

Показатели Indicators	Перед имплантацией системы МСС Before CCM system implantation	Через 6 мес. после имплантации МСС 6 months after CCM system implantation
MHFLQ, баллы MHFLQ, points	48	34
Мощность нагрузки ВЭМ, Вт VEM load power, W	35	50
Время восстановления, с Recovery time, s	300	240
Тест шестиминутной ходьбы, м Six-minute walk test, m	295	405
Госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, за 6 предыдущих месяцев Number of hospitalizations with CHF decompensation for prior 6 months	1	0
Срабатываний КДФ ICD shocks	0	0
ФК ХСН по NYHA Functional class of CHF (NYHA)	III	II
Принимаемая терапия, мг Drug therapy, mg	Ривароксабан, 15 Амиодарон, 200 Спиронолактон, 25 Метопролола сукцинат, 100 Периндоприл, 2 Фуросемид, 80 Rivaroxaban, 15 Amiodaron, 200 Spironolactone, 25 Metoprolol succinate, 100 Perindopril, 2 Furosemide, 80	Ривароксабан, 15 Амиодарон, 200 Спиронолактон, 25 Метопролола сукцинат, 125 Периндоприл, 4 Торасемид, 10 Rivaroxaban, 15 Amiodaron, 200 Spironolactone, 25 Metoprolol succinate, 125 Perindopril, 4 Torasemide, 10

Назначены пероральные антикоагулянты в связи с наличием высокого риска тромбообразования в трабекулярном слое ЛЖ на фоне снижения фракции выброса (ФВ).

При проведении эхокардиографии выявлена выраженная трабекулярность в области переднебоковых, заднебоковых, верхушечных сегментов ЛЖ. Толщина компактного слоя в области верхушечно-бокового сегмента составила 1,0 см, некомпактного – 2,0 см, индекс некомпактности – 0,33. В полости ЛЖ отмечен выраженный эффект спонтанного эхоконтрастирования. Верифицировано наличие НМЛЖ (рис. 1). Провести МРТ в данном случае не удалось ввиду наличия у пациента имплантированного ранее кардиовертера-дефибриллятора.

На контрольных приемах через 3 и 6 мес. выполнен следующий спектр обследований: сбор жалоб и осмотр больного, ЭКГ, заполнение анкеты MHFLQ, тест шестиминутной ходьбы, ВСЭМ, программирование устройства МСС. Время работы устройства составило 98,6% через 3 мес. и 98,9% – через 6 мес., все эпизоды инактивации аппарата связаны с превышением порогового значения ЧСС на фоне физических нагрузок сверх бытовых (свыше 110 уд./мин).

Через 6 мес. терапии наблюдалось улучшение качества жизни пациента, повышение пороговых физических нагрузок, снижение функционального класса (ФК) ХСН с III до II.

Оценка сократительной способности миокарда производилась в режимах двухмерной эхокардиографии, RT3DE, STE. Оценивались стандартные параметры

систолической и диастолической функций, особое внимание уделялось показателям синхронизации и деформации ЛЖ.

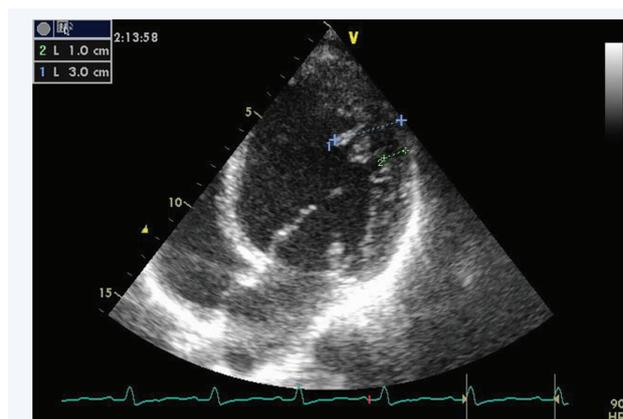


Рис. 1. Эхокардиография в В-режиме пациента К. в 4-камерной позиции. Измерена толщина компактного и некомпактного слоев миокарда левого желудочка, составившая 1,0 и 2,0 см соответственно
Fig. 1. B-mode echocardiography in a 4-chamber position. The thicknesses of compact and non-compact layers of LV myocardium are 1.0 and 2.0 cm, respectively

По результатам двухмерной эхокардиографии через 3 и 6 мес. наблюдения прослеживалось увеличение как ФВ, так и ударного объема (УО), снижение степени легочной гипертензии (табл. 2).

Таблица 2. Показания двумерной эхокардиографии

Table 2. Results of two-dimensional echocardiography

Показатели Indicators	До имплантации Before CCM system implantation	Через 3 мес. 3 months after CCM system implantation	Через 6 мес. 6 months after CCM system implantation
ФВЛЖ, % LV EF, %	19.7	22.5	23
УО, мл SV, mL	27.9	33.9	35
КДО, мл EDV, mL	141	150.8	153
КСО, мл ESV, mL	113	116.8	118
dP/DT, мм рт. ст. dP/DT, mmHg	400	542	615

Примечание: ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, УО – ударный объем, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем.

Note: EDV – end-diastolic volume; EF – ejection fraction; LV – left ventricular; SV – stroke volume; ESV – end-systolic volume.

Для оценки синхронизации ЛЖ определялось стандартное отклонение интервалов между началом комплекса QRS и моментом достижения минимального регионарного систолического объема для 16-сегментной (Tmsv16-SD), 12-сегментной (Tmsv12-SD) и 6-сегментной (Tmsv6-SD) моделей ЛЖ. Рассчитывался максимальный интервал между началом QRS и моментом достижения минимального регионарного систолического объема (Tmsv16-Dif, Tmsv12-Dif и Tmsv6-Dif соответственно).

Все индексы пересчитывались в виде процентного отношения к длительности интервала R-R (Tmsv16-SD%, Tmsv12-SD%, Tmsv6-SD%, Tmsv16-Dif%, Tmsv12-Dif% и Tmsv6-Dif%), таблица 3.

Таблица 3. Показатели синхронизации левого желудочка

Table 3. Left ventricular synchronization parameters

Показатели Indicators	Перед имплан- тацией Before CCM system implantation	Через 3 мес. 3 months after CCM system implantation	Через 6 мес. 6 months after CCM system implantation
Tmsv 16-SD, мс	127	57	63
Tmsv 12-SD, мс	117	56	70
Tmsv 6-SD, мс	146	30	87
Tmsv 16-Dif, мс	471	215	257
Tmsv 12-Dif, мс	333	215	257
Tmsv 6-Dif, мс	333	71	257
Tmsv 16-SD, %	14,02	7,8	8,57
Tmsv 12-SD, %	12,04	7,61	9,43
Tmsv 6-SD, %	16,01	4,08	11,69
Tmsv 16-Dif, %	51,81	29,39	34,74
Tmsv 12-Dif, %	36,6	29,39	34,74
Tmsv 6-Dif, %	36,6	9,66	34,74

При выполнении RT3DE до имплантации, через 3 и 6 мес. после процедуры отмечено уменьшение среднего времени достижения максимальной сегментарной сократимости в 16-, 12- и 6-сегментной моделях ЛЖ, что говорит об улучшении синхронизации ЛЖ.

Похожие выводы были сделаны при оценке показателей времени достижения пикового стрейна каждого из 17 сегментов ЛЖ (рис. 3).

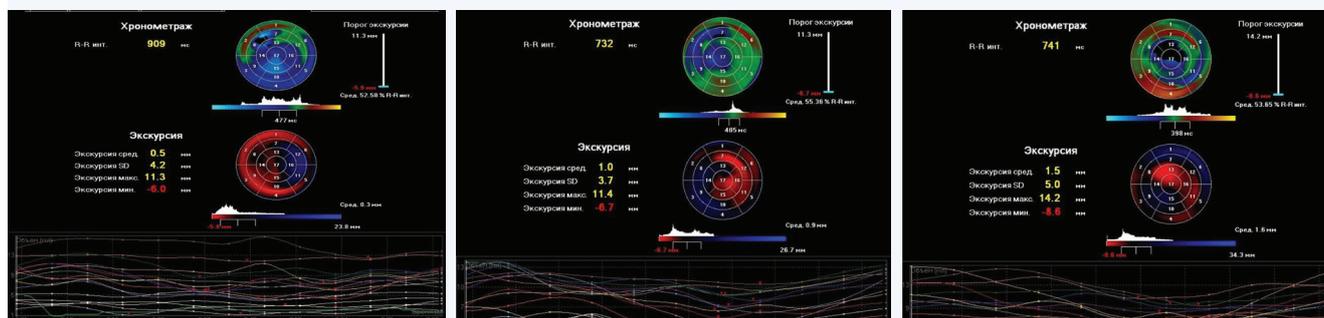


Рис. 2. Показатели синхронизации левого желудочка пациента К. до имплантации устройства (вверху), через 3 (в середине) и 6 мес. после имплантации (внизу). В динамике отмечается улучшение всех показателей экскурсии, а также группировка времени максимальной экскурсии всех сегментов и снижение их дисперсии

Fig. 2. The left ventricular synchronization in patient K before (above), three months (in the middle), and six months after the implantation (below). There is an improvement in all indicators of excursion, grouping of maximum excursion time for all segments, and a decrease in their dispersion

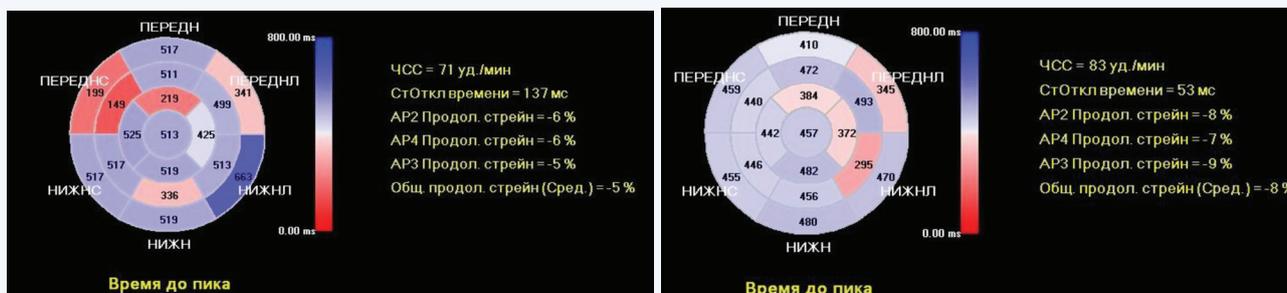


Рис. 3. Показатели деформации левого желудочка пациента К. до имплантации устройства (вверху), через 6 мес. после имплантации (внизу). В динамике отмечается улучшение всех показателей деформации (strain) и времени до пика (или strain rate)

Fig. 3. The left ventricular deformation in patient K before the implantation of device (above) and six months after the implantation (below). There is an improvement in all strain indicators and time to peak (or strain rate)

Из представленных данных можно сделать вывод о положительном влиянии МСС-терапии у данного пациента на синхронность сокращения и деформацию ЛЖ.

Заключение

В рассмотренном клиническом случае МСС привела к улучшению течения ХСН у пациента с НМЛЖ. Эти результаты интересны с двух точек зрения. Во-первых, имеется мало данных о том, при каких именно патоло-

гиях, приводящих к ХСН, использование МСС наиболее перспективно, и, возможно, пациентов с НМЛЖ следует рассматривать как респондеров на этот вид терапии. Во-вторых, способность МСС нивелировать внутрижелудочковую диссинхронию ранее нигде не изучалась. Мы считаем, что такое влияние на синхронизацию ЛЖ может быть еще одним из механизмов действия МСС, помимо ранее изученных, и требует более глубокого изучения на большей выборке пациентов.

Литература

1. Поляк М.Е., Мершина Е.А., Заклязьминская Е.В. Некомпактный миокард левого желудочка: симптом, синдром или вариант развития? *Российский кардиологический журнал*. 2017;(2):106–113. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-2-106-113.
2. Weiford B.C., Subbarao V.D., Mulhern K.M. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation*. 2004;109(24):2965–2971. DOI: 0.1161/01.CIR.0000132478.60674.D0.
3. Jenni R., Oechslin E., Schneider J., Attenhofer J.C., Kaufmann P.A. 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. DOI: 10.1136/heart.86.6.666.

4. Oechslin E., Attenhofer J.C.H., Rojas J.R., Kaufmann P.A., Jenni R., MSEE. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2000;36(2):493–500. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00755-5.
5. Abi-Samra F., Gutterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2016;21(6):645–660. DOI: 10.1007/s10741-016-9571-6.

References

1. Polyak M.E., Mersina E.A., Zaklyazminskaya E.V. Non-compaction left ventricle myocardium: A symptom, syndrome or development variation. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(2):106–113 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-2-106-113.
2. Weiford B.C., Subbarao V.D., Mulhern K.M. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation*. 2004;109(24):2965–2971. DOI: 0.1161/01.CIR.0000132478.60674.D0.
3. Jenni R., Oechslin E., Schneider J., Attenhofer J.C., Kaufmann P.A. 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. DOI: 10.1136/heart.86.6.666.

4. Oechslin E., Attenhofer J.C.H., Rojas J.R., Kaufmann P.A., Jenni R., MSEE. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2000;36(2):493–500. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00755-5.
5. Abi-Samra F., Gutterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2016;21(6):645–660. DOI: 10.1007/s10741-016-9571-6.

Информация о вкладе авторов

Рябов И.А. Чичкова Т.Ю. Мамчур С.Е. – написание статьи.
Мамчур С.Е., Хоменко Е.А., Мамчур И.Н., Рябов И.А. – обзор литературы.

Сизова И.Н. Мамчур И.Н., Мамчур С.Е. – оформление иллюстраций.
Мамчур И.Н., Сизова И.Н., Чичкова Т.Ю., Рябов И.А. Бокхан Н.С. Чистухин О.М. – сбор и интерпретация данных.

Мамчур С.Е., Мамчур И.Н. Хоменко Е.А. – исправление статьи.
Хоменко Е.А., Бокхан Н.С. Чистухин О.М. – выполнение операций.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи для публикации.

Information on author contributions

Ryabov I.A., Chichkova T.Yu., and Mamchur S.E. contributed to drafting the article.

Mamchur S.E., Khomenko E.A., Mamchur I.N., and Ryabov I.A. wrote the literature review.

Sizova I.N., Mamchur I.N., and Mamchur S.E. provided the illustrations.
Mamchur I.N., Sizova I.N., Chichkova T.Yu., Ryabov I.A. Bokhan N.S., and Chistyukhin O.M. contributed to data collection and interpretation.

Mamchur S.E., Mamchur I.N., and Khomenko E.A. provided critical revision of the article.

Khomenko E.A., Bokhan N.S., and Chistyukhin O.M. performed surgical treatments.

All authors provided approval of the final version to be published.

Сведения об авторах

Рябов Илья Александрович, аспирант, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-1226-8923.

E-mail: iluha601@gmail.com.

Мамчур Ирина Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-5244-2976.

E-mail: in_mamchur@mail.ru.

Чичкова Татьяна Юрьевна, научный сотрудник, лаборатория нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-5011-0070.

E-mail: chi4cova@yandex.ru.

Information about the authors

Ilya A. Ryabov, Postgraduate Student, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-1226-8923.

E-mail: iluha601@gmail.com.

Irina N. Mamchur, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Methods of Diagnostics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-52442976.

E-mail: in_mamchur@mail.ru.

Tatiana Yu. Chichkova, Research Scientist, Laboratory of Heart Rhythm Disorders and Cardiac Pacing, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-5011-0070.

E-mail: chi4cova@yandex.ru.



Мамчур Сергей Евгеньевич, д-р мед. наук, заведующий отделом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-8277-5584.

E-mail: sergei-mamchur@mail.ru.

Хоменко Егор Александрович, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-1933-7768.

E-mail: homea@kemcardio.ru.

Сизова Ирина Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики, врач ультразвуковой диагностики, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-8076-8746.

E-mail: sizoin@kemcardio.ru.

Бохан Никита Сергеевич, врач-аритмолог, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

E-mail: bohanns@kemcardio.ru.

Чистюхин Олег Михайлович, врач-аритмолог, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

E-mail: olchist@kemcardio.ru.

 **Мамчур Сергей Евгеньевич**, e-mail: sergei-mamchur@mail.ru.

Sergey E. Mamchur, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Cardiovascular Disease Diagnostics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-8277-5584.

E-mail: sergei-mamchur@mail.ru.

Egor A. Khomenko, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Heart Rhythm Disorders and Cardiac Pacing, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-00021933-7768.

E-mail: homea@kemcardio.ru.

Irina N. Sizova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Methods of Diagnostics, Cardiac Sonographer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-8076-8746.

E-mail: sizoin@kemcardio.ru.

Nikita S. Bokhan, Arrhythmologist, Department of Interventional Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

E-mail: bohanns@kemcardio.ru.

Oleg M. Chistyukhin, Arrhythmologist, Department of Interventional Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

E-mail: olchist@kemcardio.ru.

 **Sergey E. Mamchur**, e-mail: sergei-mamchur@mail.ru.

Received April 16, 2020

Поступила 16.04.2020

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-163-166>
УДК 616.127:616.124.2]-008.6-021.622-092.9

Роль β -адренорецепторов в стресс-индуцированном повреждении сердца у крыс в модели синдрома такотсубо

Б.К. Курбатов, Е.С. Прокудина

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Актуальность. На данный момент неясен патофизиологический механизм реализации повреждения сердца при синдроме такотсубо. Остается неясна роль отдельных субтипов адренорецепторов (АР) в реализации стресс-индуцированного повреждения сердца (СИПС).

Цель: оценить роль β -АР в реализации СИПС.

Материал и методы. Исследование было выполнено на 84 крысах-самках линии Вистар. Для моделирования СИПС крысы подвергались 24-часовой иммобилизации в положении на спине. Для определения степени повреждения сердца использовали радиофармпрепарат ^{99m}Tc -пирофосфат.

Результаты. Установлено, что блокада β -АР (β -пропранололом) уменьшает степень повреждения сердца на 38,4%. Показано, что селективные блокаторы β_1 -АР атенолол и небиволол уменьшают степень аккумуляции ^{99m}Tc -пирофосфата в сердце в 2 и 2,55 раза соответственно. Блокада β_2 -АР селективным блокатором ICI-118,551 вызывает повышение степени аккумуляции ^{99m}Tc -пирофосфата в сердце на 34,6%. Селективный блокатор β_3 -АР L-748337 не оказывает эффекта на аккумуляцию ^{99m}Tc -пирофосфата в сердце.

Выводы. β_1 -АР участвуют в повреждающем действии стресса на сердце при иммобилизации. β_2 -АР обладают кардиопротекторным эффектом при иммобилизации. β_3 -АР не играют существенной роли в стресс-индуцированном повреждении сердца при однократном действии стрессора.

Ключевые слова:	синдром такотсубо, стресс-индуцированное повреждение сердца, иммобилизационный стресс, β -адренорецепторы.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено при поддержке гранта РНФ 18-75-00001. Эксперименты с L-748337 проводились в рамках гос. задания АААА-А15-115120910024-0.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 192 от 18.12.2019 г.).
Для цитирования:	Курбатов Б.К., Прокудина Е.С. Роль β -адренорецепторов в стресс-индуцированном повреждении сердца у крыс в модели синдрома такотсубо. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):163–166. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-163-166 .

The role of β -adrenergic receptors in stress-induced cardiac injury in a rat model of Takotsubo syndrome

Boris K. Kurbatov, Ekaterina S. Prokudina

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. The pathophysiological mechanisms of cardiac injury in Takotsubo syndrome are currently poorly understood. The role of adrenergic receptor (AR) subtypes in the development of stress-induced myocardial injury (SIMI) remains unclear.

Курбатов Борис Константинович, bobersanker@gmail.com.

Aim. To assess the role of β -ARs in the development of SIMI.

Material and Methods. The study was performed using female Wistar rats ($n = 84$). Rats were subject to 24-hour immobilization in the supine position to simulate SIMI. ^{99m}Tc -pyrophosphate radiopharmaceutical was used to determine the degree of cardiac injury.

Results. The study showed that β -AR blockade with propranolol reduced the degree of cardiac injury by 38.4%. Selective β_1 -AR antagonists, atenolol and nebivolol, led to 2.00- and 2.55-fold decreases in ^{99m}Tc pyrophosphate accumulation in the heart, respectively. Blockade of β_2 -ARs by a selective antagonist ICI-118.551 caused an increase in the degree of ^{99m}Tc -pyrophosphate accumulation in the heart by 34.6%. A selective β_3 -AR antagonist L-748337 did not affect ^{99m}Tc pyrophosphate accumulation in the heart.

Conclusions. The study showed that β_1 -ARs are involved in the damaging effects of stress on the heart during immobilization stress. β_2 -AR had a cardioprotective effect in immobilization. β_3 -AP did not play a significant role in the stress-induced cardiac injury with a single exposure to the stressor.

Keywords:	Takotsubo syndrome, stress-induced cardiac injury, immobilization stress, β -adrenergic receptors.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	This work was done with the support of the Russian Science Foundation 18-75-00001. The section on L-748337 was performed within the framework of the state task AAAA-A15-115120910024-0.
Adherence to ethical standards:	The study was approved by the Ethics Committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (protocol No. 192 from 18.12.2019).
For citation:	Kurbatov B.K., Prokudina E.S. The role of β -adrenergic receptors in stress-induced cardiac injury in a rat model of takotsubo syndrome. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):163–166. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-163-166 .

Актуальность

Стресс является адаптивной реакцией на раздражитель, однако при чрезмерной силе и длительности воздействия стресс-агентов он теряет свои защитные функции и начинает проявлять себя как патологическая реакция. Еще в 40-х годах XX века было выдвинуто предположение об участии стресса во внезапной сердечной смерти [1, 2]. В 1946 г. A.R. Moritz и N. Zamcheck сообщили о повышении частоты внезапной сердечной смерти у солдат во время Второй мировой войны [1], а W.V. Cannon описывал случаи внезапной сердечной смерти у людей с «мистическим мышлением» при «проклятиях» [2]. Теория возникновения стресс-реакции получила свое развитие в работах Г. Селье [3]. Экспериментальное подтверждение существования стресс-индуцированного повреждения сердца (СИПС) было получено только в 1974 г. G. Johansson и соавт. [4]. Интерес к СИПС возобновился после того, как H. Sato и соавт. обнаружили аналог данного состояния у человека. Это состояние получило название «синдром такотсубо» (СТ) ввиду схожести формы левого желудочка сердца после стресса с японской лодкой для осьминогов. Данному состоянию свойственна не только дилатация левого желудочка, но и сократительная дисфункция, умеренное повышение содержания в крови маркеров некроза миокарда, подъем или депрессия сегмента ST, инверсия зубца T, удлинение интервала QTc [5–7]. На данный момент одним из главенствующих механизмов развития СИПС считается чрезмерная активация симпатической нервной системы (СНС). В экспериментальных исследованиях получены данные, позволяющие предположить участие катехоламинов в развитии СИПС. Было обнаружено, что антагонисты β -адренорецепторов (β -АР) предупреждают возникновение сократительной дисфункции миокарда, вызванной иммобилизационным стрессом или введением высоких доз адреналина [8, 9]. Вместе с тем в некоторых клинических исследованиях не

выявлена разница по 30-дневной смертности между группами пациентов с СТ, получавшими и не получавшими β -блокаторы [10]. Не удалось обнаружить статистически значимой разницы между пациентами с СТ, получавшими антагонисты β_1 -АР (атенолол, метопролол) и не получавшими β -блокаторы, по уровню маркеров некроза миокарда, фракции выброса левого желудочка, конечному диастолическому давлению в левом желудочке [11]. Таким образом, предположение об участии катехоламинов и АР в формировании повреждения миокарда при стрессе нуждается в дополнительном фактическом обосновании. В сердце представлены следующие субтипы АР: β_1 -, β_2 -, β_3 -, α_1 -, α_2 -АР, при этом β_1 -АР составляют около 80% АР. Однако остается неисследованным, через активацию каких именно субтипов АР реализуется повреждающее действие стресса.

Цель исследования: оценить роль β -АР в реализации стресс-индуцированного повреждения сердца.

Материал и методы

Исследование было выполнено на 84 крысах-самках линии Вистар. В экспериментальных группах животные подвергались иммобилизационному стрессу, в ходе которого крыс фиксировали в течение 24 ч в положении на спине. Количественную оценку СИПС осуществляли по аккумуляции радиофармпрепарата ^{99m}Tc -пирофосфата (^{99m}Tc -ПФ) в миокарде по методу, предложенному D.G. Miller и S. Mallov [12]. Раствор ^{99m}Tc -ПФ готовился непосредственно перед применением из элюата технеция (генератор технеция ТЕКСИС, Франция) и препарата Пирфотех (ООО Диамед, Россия). ^{99m}Tc -ПФ вводили внутривенно в дозе 100 МБк/кг через 30 мин после прекращения иммобилизации. Препараты вводили внутривенно 2 раза: за 30 мин до иммобилизации и через 12 ч после иммобилизации. Препарат ICI 118,551 вводили 3 раза с интервалом 8 ч. Для блокады β_1 - и β_2 -АР применяли

(-)-пропранолол в дозе 2,5 мг/кг. Селективный антагонист β_1 -АР атенолол использовали в дозе 1 мг/кг [13], селективный антагонист β_1 -АР небиволол – в дозе 1,2 мг/кг [14]. Селективный антагонист β_3 -АР L-748337 вводили в дозе 0,1 мг/кг, антагонист β_2 -АР ICI 118,551 в дозе 0,3 мг/кг. Статистическую обработку данных производили при помощи программного обеспечения STATISTICA 10. Для выявления статистически значимых различий использовали Н-критерий Краскела – Уоллиса с последующим применением апостериорного критерия Данна.

Результаты и обсуждение

Внутрибрюшинное введение β -блокатора (-)-пропранолола вызвало уменьшение степени аккумуляции ^{99m}Tc -ПФ в миокарде животных на 38,4% по сравнению с контрольными крысами (введение 0,9% р-ра NaCl), таблица. Кардиопротекторный эффект (-)-пропранолола может быть связан с тем, что β_1 -АР являются самыми распространенными АР в сердце. Селективная блокада β_1 -АР атенололом и небивололом снизила степень аккумуляции ^{99m}Tc -ПФ в 2 и 2,55 раза соответственно по сравнению с контрольными животными. Более сильный кардиопротекторный эффект небиволола можно объяснить способностью не только селективно блокировать β_1 -АР, но и активировать индуцибельную NO-синтазу в сердце [15]. Таким образом, β_1 -АР играют важную роль в развитии СИПС. Блокада β_2 -АР с помощью ICI-118,551 повысила степень аккумуляции ^{99m}Tc -ПФ на 34,6% по сравнению со стресс-контролем (см. табл.). Данный эффект может быть связан с тем, что β_2 -АР сопряжены не только с Gs-белками, но и с Gi/o-белками [3], активация которых оказывает антиапоптотическое и кардиопротекторное действие при ишемии/реперфузии [16, 17]. Указанные эффекты стимуляции β_2 -АР могут реализоваться при СИПС. Блокада β_3 -АР препаратом L-748337 не оказала влияния на степень аккумуляции ^{99m}Tc -ПФ в сердце крыс. Некоторые авторы сообщают об увеличении количества β_3 -АР при многократных стрессорных воздействиях. Они связывают данный эффект с адаптацией, направленной на уменьшение эффектов, опосредованных активацией β_1 -АР [18, 19]. На основании этого можно предположить, что при однократном воздействии стрессора не происходит увеличения количества β_3 -АР в сердце.

Литература / References

- Moritz A.R., Zamcheck N. Sudden and unexpected deaths of young soldiers; diseases responsible for such deaths during World War II. *Arch. Pathol. (Chic.)*. 1946;42(5):459–494.
- Cannon W.B. "Voodoo" Death. *Am. Anthropol.* 1942;44(2):169–181. DOI: 10.1525/aa.1942.44.2.02a00010.
- Селье Г. Очерки об адапционном синдроме; пер. с англ. В.И. Кандрора, А.А. Рогова. М.: Медгиз; 1960:254. Selye H. Essays on adaptation syndrome; transl. V.I. Kandror, A.A. Rogova. Moscow: Medgiz; 1960:254 (In Russ.).
- Johansson G., Jonsson L., Lannek N., Blomgren L., Lindberg P., Poupa O. Severe stress-cardiopathy in pigs. *Am. Heart J.* 1974;87(4):451–457. DOI: 10.1016/0002-8703(74)90170-7.
- Sato H., Tateishi H., Uchida T. Takotsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure. Kodama K., Haze K., Hon M., eds. Tokyo: Kagaku Hyoronsha; 1990:56–64 (In Japan.).
- Santoro F., Stiermaier T., Tarantino N., Guastafierro F., Graf T., Möller C. et al. Impact of persistent ST elevation on outcome in patients with takotsubo syndrome. Results from the German Italian Stress Cardiomyopathy (GEIST) registry. *Int. J. Cardiol.* 2018;255:140–144. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.068.

Таблица. Влияние антагонистов β -адренорецепторов на аккумуляцию ^{99m}Tc -пирофосфата в миокарде крыс при стрессе

Table. The effects of β -AR antagonists on the accumulation of ^{99m}Tc -pyrophosphate in the rat myocardium under stress

Группы / препараты Groups / pharmacological agents	Удельное включение ^{99m}Tc , CPM/g (% от введенной дозы) Specific incorporation of ^{99m}Tc , CPM/g (% of injected dose) ($M \pm SEM$)
Интактные, $n = 12$ Intact animals, $n = 12$	0,0503 \pm 0,0045
Стресс-контроль 24 ч, $n = 12$ 24h stress control, $n = 12$	0,1253 \pm 0,0163
Стресс 24 ч + β -АР антагонист (-)-пропранолол, $n = 12$ 24h stress + β_1 -AR antagonist propranolol, $n = 12$	0,0772 \pm 0,0006*
Стресс 24 ч + β_1 -АР антагонист небиволол, $n = 12$ 24h stress + β_1 -AR antagonist nebivolol, $n = 12$	0,0491 \pm 0,0008*
Стресс 24 ч + β_1 -АР антагонист атенолол, $n = 12$ 24h stress + β_1 -AR antagonist atenolol, $n = 12$	0,0619 \pm 0,0004*
Стресс 24 ч + β_2 -АР антагонист ICI 118,551, $n = 12$ 24h stress + β_2 -AR antagonist ICI 118.551, $n = 12$	0,1687 \pm 0,0017*
Стресс 24 ч + β_2 -АР антагонист L-748337, $n = 12$ 24h stress + β_2 -AR antagonist L-748337, $n = 12$	0,1269 \pm 0,0019

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой стресс-контроля.

Note: CPM – count per minute. * – $p < 0.05$ as compared with the stress-control group.

Заключение

Таким образом, β -АР играют важную роль в реализации стресс-индуцированного повреждения миокарда, в частности, β_1 -АР участвуют в СИПС при иммобилизации, а стимуляция β_2 -АР эндогенными катехоламинами способствует повышению устойчивости к СИПС. β_3 -АР не участвуют в формировании СИПС.

- Rosu D., Askandar S., Khouzam R.N. Why is reverse takotsubo "Reverse". *South. Med. J.* 2017;110(5):381–385. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000652.
- Takano Y., Ueyama T., Ishikura F. Azelnidipine, unique calcium channel blocker could prevent stress-induced cardiac dysfunction like α β blocker. *J. Cardiol.* 2012;60(1):18–22. DOI: 10.1016/j.jcc.2012.01.017.
- Ishikura F., Takano Y., Ueyama T. Acute effects of beta-blocker with intrinsic sympathomimetic activity on stress-induced cardiac dysfunction in rats. *J. Cardiol.* 2012;60(6):470–474. DOI: 10.1016/j.jcc.2012.07.004.
- Isogai T., Matsui H., Tanaka H., Fushimi K., Yasunaga H. Early β -blocker use and in-hospital mortality in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Heart.* 2016;102(13):1029–1035. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308712.
- Palla A.R., Dande A.S., Petrini J., Wasserman H.S., Warshofsky M.K. Pretreatment with low-dose β -adrenergic antagonist therapy does not affect severity of takotsubo cardiomyopathy. *Clin. Cardiol.* 2012;35(8):478–481. DOI: 10.1002/clc.21983.
- Miller D.G., Mallov S. Quantitative determination of stress-induced myocardial damage in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1977;7(2):139–145. DOI: 10.1016/0091-3057(77)90198-8.
- Mallet R.T., Ryou M.G., Williams A.G., Howard L., Downey H.F. Beta1-adrenergic receptor antagonism abrogates cardioprotective effects of intermittent hypoxia. *Basic Res. Cardiol.* 2006;101(5):436–446. DOI: 10.1007/s00395-006-0599-y.

14. Loots W., De Clerck F. Differential effects of nebivolol on adrenoceptors in the heart and in resistance arterioles in the rat. Quantitative intravital microscopic analysis. *Eur. J. Pharmacol.* 1990;179(1–2):177–186. DOI: 10.1016/0014-2999(90)90416-4.
15. Maffei A., Di Pardo A., Carangi R., Carullo P., Poulet R., Gentile M.T. et al. Nebivolol induces nitric oxide release in the heart through inducible nitric oxide synthase activation. *Hypertension.* 2007;50(4):652–656. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.094458.
16. Chesley A., Lundberg M.S., Asai T., Xiao R.P., Ohtani S., Lakatta E. et al. The β_2 -adrenergic receptor delivers an antiapoptotic signal to cardiac myocytes through G(i)-dependent coupling to phosphatidylinositol 3'-kinase. *Circ. Res.* 2000;87(12):1172–1179. DOI: 10.1161/01.RES.87.12.1172.
17. Communal C., Singh K., Sawyer D.B., Colucci W.S. Opposing effects of β_1 - and β_2 -adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis: Role of a pertussis toxin-sensitive G protein. *Circulation.* 1999;100(22):2210–2212. DOI: 10.1161/01.CIR.100.22.2210.
18. Germack R., Dickenson J.M. Induction of β_3 -adrenergic receptor functional expression following chronic stimulation with noradrenaline in neonatal rat cardiomyocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006;316(1):392–402. DOI: 10.1124/jpet.105.090597.
19. Laukova M., Tillinger A., Novakova M., Krizanova O., Kvetnansky R., Myslivecek J. Repeated immobilization stress increases expression of β_3 -adrenoceptor in the left ventricle and atrium of the rat heart. *Stress Health.* 2014;30(4):301–309. DOI: 10.1002/smi.2515.

Информация о вкладе авторов

Курбатов Б.К. – разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи, получение, анализ и интерпретация данных.

Прокудина Е.С. – разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Information on author contributions

Kurbatov B.K. – development of study concept and design, verification of essential intellectual content, generation, analysis, and interpretation of data, and final approval of the manuscript for publication.

Prokudina E.S. – development of study concept and design, verification of essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Курбатов Борис Константинович, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9603-822X.

E-mail: bobersanker@gmail.com.

Прокудина Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1991-6516.

E-mail: goddess27@mail.ru.

Information about the authors

Boris K. Kurbatov, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9603-822X.

E-mail: bobersanker@gmail.com.

Ekaterina S. Prokudina, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1991-6516.

E-mail: goddess27@mail.ru.

 **Boris K. Kurbatov**, e-mail: bobersanker@gmail.com.

 **Курбатов Борис Константинович**, e-mail: bobersanker@gmail.com.

Received March 26, 2020

Поступила 26.03.2020

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-167-173>
УДК 616.1-07-08-039.57(571.51)

Кардиоваскулярная патология в клинической практике участкового врача-терапевта на примере города Красноярска

М.А. Храмченко, А.Д. Карпенкова, М.М. Петрова, Д.С. Каскаева

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации,
660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Аннотация

Введение. Кардиоваскулярная коморбидность – актуальная проблема современной медицины. Она значительно ухудшает качество жизни пациентов, увеличивает вероятность летального исхода. В практике участкового терапевта сочетание заболеваний играет ключевую роль в назначении комплексного обследования пациента и выборе оптимальной терапии. В статье рассмотрена структура сердечно-сосудистой коморбидности у амбулаторных пациентов города Красноярска, проведен анализ наиболее часто назначаемых лекарственных средств, сделаны выводы о необходимости освещения и популяризации проблем сочетанных патологий в амбулаторно-поликлинической практике.

Цель: изучить структуру сердечно-сосудистой коморбидности у амбулаторных пациентов города Красноярска, оценить частоту встречаемости сочетанных патологий у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями, проанализировать объем назначаемой им терапии.

Материал и методы. Проведен одномоментный ретроспективный анализ 1928 амбулаторных карт кардиоваскулярных больных поликлиник Красноярска, посетивших участкового терапевта в 2018 г. Материал статистически обработан, статистически значимыми считались различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты. Частота встречаемости коморбидной патологии у кардиоваскулярных больных достигает 87% и имеет тенденцию к росту с увеличением возраста пациентов. Наше исследование показало ассоциацию ИБС и ожирения с СД 2 типа у амбулаторных пациентов города Красноярска, что подтверждает данные других исследований. У 43,2% пациентов достигнут уровень артериального давления (АД) $<140/80$ мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии. 46,8% пациентов достигли уровня общего холестерина (ОХС) $<5,0$ ммоль/л, принимая статины. На фоне приема статинов лишь 18,5% больных с СД-2 имеют ОХС $<4,5$ ммоль/л, а среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) только 15,9%. При приеме β -адреноблокаторов частоту сердечных сокращений (ЧСС) <70 уд./мин достигли около 40% больных.

Заключение. Коморбидность среди кардиоваскулярных больных города Красноярска встречается часто и имеет тенденцию к росту с увеличением возраста пациентов. Среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) наиболее часто встречается сочетание: артериальной гипертонии (АГ) и СД-2. Практика назначения антитромбоцитарной, гиполипидемической и антигипертензивной терапии не в полной мере соответствует современным клиническим рекомендациям по частоте назначения, дозировкам, а в последующем и по положительному эффекту лечения. Выявлено, что чаще всего кардиоваскулярные заболевания сочетаются с СД-2. В связи с этим необходимо повысить уровень знаний населения о первичной и вторичной профилактике этих коморбидных заболеваний.

Ключевые слова:	кардиоваскулярные заболевания, коморбидность, амбулаторно-поликлиническая практика, хроническая болезнь почек, нарушения углеводного обмена.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 23 от 21.07.2019 г.).

Для цитирования:

Храмченко М.А., Карпенкова А.Д., Петрова М.М., Каскаева Д.С. Кардиоваскулярная патология в клинической практике участкового врача-терапевта на примере города Красноярска. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(2):167–173. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-167-173>.

Cardiovascular pathology in the clinical practice of primary care physicians on the example of Krasnoyarsk

Maria A. Khamchenko, Alena D. Karpenkova, Marina M. Petrova,
Daria S. Kaskaeva

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky,
1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Annotation

Introduction. Cardiovascular comorbidity is a relevant problem in modern medicine. Comorbid pathology significantly worsens the quality of life and increases the likelihood of death in cardiovascular patients. The combination of diseases requires a comprehensive examination of the patient and the choice of optimal therapy. This work reviews the structure of cardiovascular comorbidity in outpatient patients of Krasnoyarsk, analyzes the most frequently prescribed medications, and makes conclusions about the need to highlight the problems of combined pathologies in outpatient practice.

Aim. To study the structure of cardiovascular comorbidity in outpatient patients in the city of Krasnoyarsk, to assess the frequency of comorbid pathologies in cardiovascular patients, and to analyze the extent of the prescribed therapy.

Material and Methods. A one-stage retrospective study analyzed 1,928 ambulatory medical charts of cardiovascular patients who visited the primary care physicians in the polyclinics of Krasnoyarsk in 2018. The material was statistically processed, and differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The prevalence of comorbid pathologies in cardiovascular patients reached 87% and tended to rise with the patients' age. The study showed that coronary heart disease (CHD) and obesity were associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in agreement with results reported in previous studies. 43.2% of patients achieved a blood pressure level (BP) $< 140/80$ mm Hg while on antihypertensive therapy. 46.8% of patients achieved total cholesterol (TCh) < 5.0 mmol/L while taking statins. Only 18.5% of T2DM patients and 15.9% of patients with chronic kidney disease (CKD) who were taking statins had TCh < 4.5 mmol/L. Heart rate (HR) < 70 bpm was reached in about 40% of patients taking b-blockers.

Conclusions. Comorbidity prevalence among cardiovascular patients of Krasnoyarsk city was high and tended to increase with the increase in patient age. Arterial hypertension (AH) and T2DM was the most frequent combination among patients with cardiovascular diseases (CVD). Administered antiplatelet, hypolipidemic, and antihypertensive therapies did not fully comply with the current clinical recommendations in regard to the regimen of administration, dosage, and rates of the treatment targets achieved. The study showed that cardiovascular diseases are most frequently combined with T2DM. In this regard, it is necessary to promote the population awareness of the primary and secondary prevention of these comorbid diseases.

Keywords:	cardiovascular diseases, comorbidity, outpatient practice, chronic kidney disease, carbohydrate metabolism disorders.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee (protocol No. 23 from 21.07.2019).
For citation:	Khamchenko M.A., Karpenkova A.D., Petrova M.M., Kaskaeva D.S. Cardiovascular pathology in the clinical practice of primary care physicians on the example of Krasnoyarsk. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):167–173. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-167-173 .

Введение

На сегодняшний день, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре смертности во всем мире. Ежегодно от ССЗ умирают около 17,5 млн человек. Данная ситуация осложняется наличием у пациентов сердечно-сосудистой коморбидности – сочетанием у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [1]. По данным зарубежных и российских источников [2], коморбидность встречается у большинства больных – от 21 до 98%. Частота ее встречаемости увеличивается с возрастом.

Перед врачами первичного звена стоит задача своевременной диагностики и лечения пациентов, имеющих сочетанную патологию. Вопрос осложняется наличием вынужденной полипрагмазии: прием большого количества лекарственных препаратов ведет к нарушению правил рациональной фармакотерапии, осложняя течение имеющихся заболеваний [3].

Предикторы ССЗ – атеросклероз, нарушения углеводного обмена, артериальная гипертония (АГ) – играют важную роль в механизме развития кардиоваскулярной патологии, способствуя возникновению локального воспаления и дисфункции эндотелия [4].

По статистике ВОЗ, наиболее распространенные причины преждевременной смерти – гипертоническая болезнь (ГБ) и атеросклероз, имеющие полисистемность поражения и вызывающие осложнения по типу нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда и почечной недостаточности [2]. Сахарный диабет 2-го типа (СД-2) также усугубляет течение ССЗ, вызывая изменения сосудистой стенки и повышая уровень осложнений и смертности [5]. Ожирение приводит к нарушениям углеводного обмена, повышению артериального давления (АД), возрастанию уровня атерогенных липидов [6].

Данное исследование направлено на изучение приверженности, уровня диагностики и лечения ССЗ в поликлиниках Красноярска клиническим рекомендациям.

Материал и методы

Проведен одномоментный ретроспективный анализ 1928 амбулаторных карт (форма № 025/у-04) кардиоваскулярных больных в возрасте старше 18 лет среди поликлиник Красноярска, выбранных случайным образом. Основные требования – наличие в амбулаторной карте явки к участковому терапевту в 2018 г. с наличием диагноза, лечения, результатов проведенных анализов и исследований уровня общего холестерина (ОХС), глюкозы плазмы крови, уровня артериального давления (АД), показателя частоты сердечных сокращений (ЧСС). Критериев исключения не было.

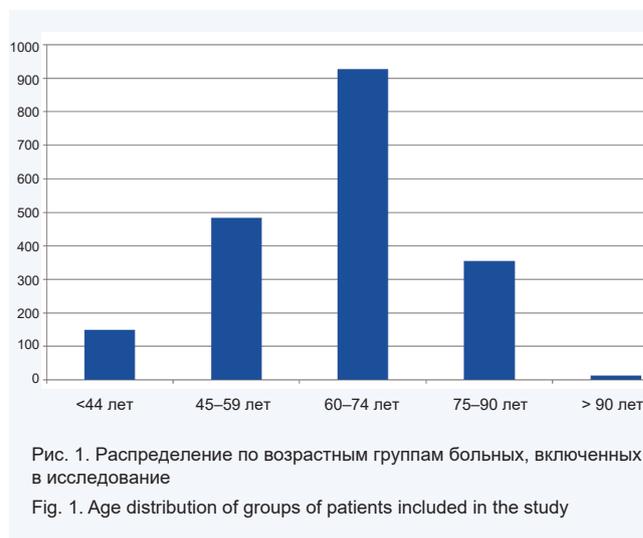
Для формирования базы данных использована программа Microsoft Office Excel 2010. Статистическая обработка проведена в программе Statsoft STATISTICA 10.0, в результате чего подтверждена гипотеза о нормальном распределении. Абсолютные и относительные значения n (%) отражают номинальные и категориальные переменные, среднее значение и стандартное отклонение $M \pm m$ – количественные переменные; t-критерий Стьюдента использован для оценки статистической значимости различий средних величин. При сравнении двух несвязанных

групп по качественному признаку применен критерий χ^2 . Различия являлись статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование вошли 1928 кардиоваскулярных больных, отобранных методом случайной выборки. Средний возраст пациентов – $63,6 \pm 12,7$ лет. Женщины составили 58,6% ($n = 1130$), их средний возраст – $65,1 \pm 12,8$ лет, средний возраст мужчин, доля которых 41,4% ($n = 798$), – $61,6 \pm 12,6$ лет. Различия в возрасте статистически значимы, так как уровень $p < 0,05$.

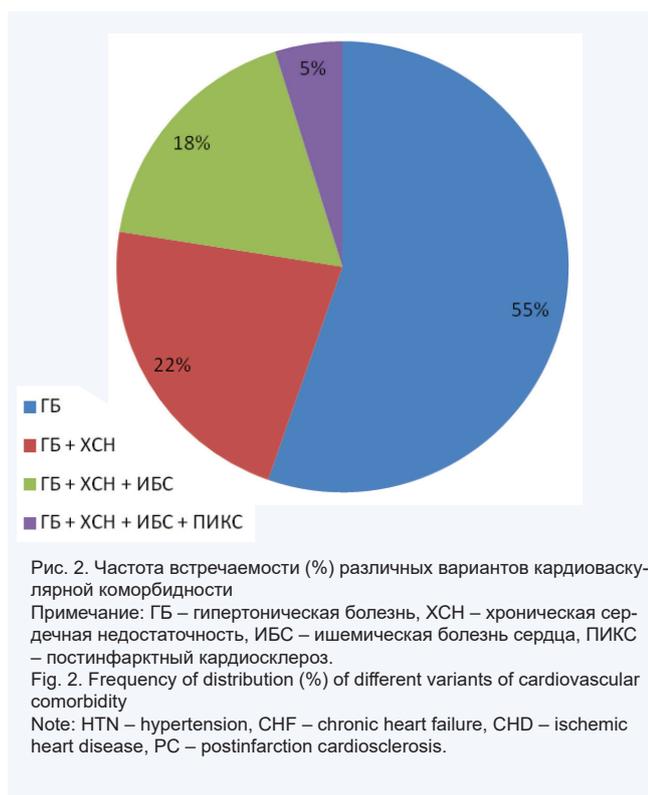
Показатель частоты встречаемости общей коморбидности в исследуемой группе пациентов – 87%. В соответствии с классификацией ВОЗ (2018) больных распределили на 5 возрастных групп: молодые – возраст <44 лет ($n = 150$); лица среднего возраста 45–59 лет ($n = 484$); пожилые 60–74 лет ($n = 927$); лица старческого возраста 75–90 лет ($n = 354$); долгожители >90 лет ($n = 13$), рисунок 1.



Частота встречаемости сочетаний заболеваний у пациентов молодого возраста составила 76%, у больных среднего возраста – 89,7%, у лиц старше 60 лет – около 93%. Рост данного показателя с возрастом статистически значим ($p < 0,05$).

В структуре заболеваемости преобладает кардиоваскулярная коморбидность. Наибольшую частоту встречаемости имеет сочетание ГБ и ишемической болезни сердца (ИБС), составляющее 55% ($n = 1061$) исследуемых. Сочетание ГБ и хронической сердечной недостаточности (ХСН) составило 36,4% ($n = 701$); сочетание ГБ, ИБС и ХСН – 29% ($n = 560$); ГБ, ИБС, ХСН и постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) – около 8% ($n = 153$); изолированная ГБ встречалась у 28,4% ($n = 547$) пациентов, изолированная ИБС – у 1,8% ($n = 35$), рисунок 2.

Лица с осложнениями ССЗ встречаются в 18,5% случаев ($n = 356$). На долю ПИКС приходится около 12% ($n = 229$) больных: у мужчин – 13,7% ($n = 109$) случаев, у женщин – 10,6% ($n = 120$), $p < 0,05$, острые нарушения мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА) встречается в 8% ($n = 155$) случаев: чаще у мужчин – 8,1% ($n = 65$), чем у женщин 7,9% ($n = 90$), $p < 0,05$.

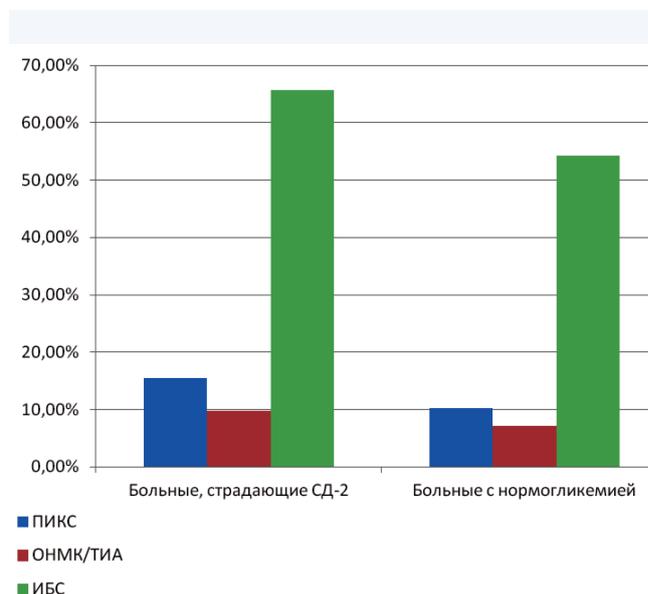


У больных ССЗ важный фактор риска смерти – хроническая болезнь почек (ХБП) [6], которая составляет в исследовании около 10% ($n = 191$), после 60 лет встречалась у 79,6% ($n = 152$) пациентов с данной нозологией, а до 60 лет – у 20,4% ($n = 39$). У больных с ХБП старше 60 лет ИБС диагностирована в 84,7% ($n = 138$) случаев, с ПИКС – в 84,8% ($n = 56$), с ХСН – в 88,7% ($n = 102$), а с ОНМК/ТИА – в 90% ($n = 20$). Пациенты с ХБП имеют целевые уровни АД < 135/85 мм рт. ст. в 44% ($n = 84$) случаев, а средний уровень ЧСС равен 73,9 ± 8,6 уд./мин.

СД-2 встречается в 25,6% ($n = 493$) случаев. У женщин гипергликемия отмечалась чаще – в 68% ($n = 337$) случаев, чем у мужчин – 32% ($n = 156$), $p < 0,05$. Выявлено, что у пациентов с нарушением углеводного обмена чаще наблюдается прогрессирование атеросклероза и усиление функционального класса стенокардии напряжения, это подтверждается тем, что у 65,7% ($n = 324$) пациентов с СД-2 выставлен диагноз ИБС, в то время как при нормогликемии – у 54,3% ($n = 817$). ПИКС установлен в 15,4% ($n = 76$) случаев гипергликемии и в 10,2% ($n = 153$) случаев нормогликемии. ОНМК/ТИА имели в анамнезе 9,7% ($n = 48$) больных с нарушениями углеводного обмена и 7,1% ($n = 103$) без данных нарушений ($p < 0,05$), рисунок 3.

Ожирение регистрировалось у 40% ($n = 774$) всех исследуемых: в два раза чаще у пациентов с СД-2 – 62,5% ($n = 308$), чем у лиц без нарушений углеводного обмена – 31% ($n = 466$), $p < 0,05$. Чаще всего при ССЗ наблюдались заболевания желудочно-кишечного тракта – 30% ($n = 574$) случаев: хронический гастрит диагностирован у 21,1% ($n = 407$) пациентов, язвенная болезнь – у 8,7% ($n = 167$). Болезни органов дыхания выявлены у 14,3% ($n = 276$) исследуемых: в 8% ($n = 154$) случаев наблюдалась бронхиальная астма, в 6,3% ($n = 122$) – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В 8,9% ($n = 171$)

случаев сердечно-сосудистым заболеваниям сопутствовали онкологические заболевания. Анемия была диагностирована у 6,6% ($n = 127$), подагра – у 3,7% ($n = 72$), ревматоидный артрит – у 2,4% ($n = 46$) пациентов.



В исследовании рассматривалась адекватность назначения антигипертензивной, антитромботической и гиполипидемической медикаментозной терапии. Установлено, что у 43,2% ($n = 833$) пациентов были достигнуты целевые уровни артериального давления – АД (<140/80 мм рт. ст.), у оставшихся 56,8% ($n = 1095$) больных данные показатели были повышены на фоне лечения. Среднее количество антигипертензивных лекарственных средств у пациентов моложе 60 лет с изолированной ГБ составило 3,4 ± 1,8 препарата ($n = 550$), с ГБ в сочетании с ХСН – 4,5 ± 2,2 ($n = 148$), ГБ с ХСН и ПИКС 5,0 ± 1,7 ($n = 30$). У пациентов старше 60 лет среднее количество данных препаратов с изолированной ГБ составило 4,0 ± 1,8 ($n = 1203$), ГБ с ХСН – 4,5 ± 1,3 ($n = 553$), ГБ с ХСН и ПИКС – 5,1 ± 1,9 ($n = 123$), рисунок 4.

Цифры АД < 140/80 мм рт. ст. зафиксированы у 49,6% ($n = 113$) больных ПИКС, у 46% ($n = 523$) больных ИБС, у 51,6% ($n = 80$) больных ОНМК, у 44,4% ($n = 217$) больных СД-2, у 45,3% ($n = 86$) больных ХБП. Пациенты, принимающие лекарственные формы с фиксированными комбинациями, составили 0,9% ($n = 17$) от общего числа исследуемых.

Статины были назначены в 56,3% ($n = 1085$) случаев (таблица). Средний уровень общего холестерина (ОХС) среди женщин – 5,1 ± 1,7 ммоль/л, что выше уровня ОХС у мужчин – 5,0 ± 1,3 ммоль/л ($p < 0,05$). При этом ОХС < 5,0 был достигнут только у 46,8% ($n = 481$) больных ССЗ.

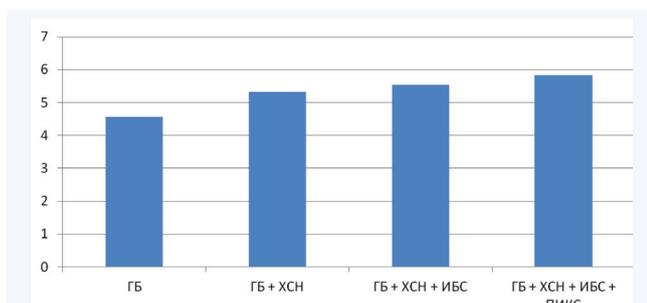


Рис. 4. Среднее количество антигипертензивных лекарственных средств при различных вариантах кардиоваскулярной коморбидности
Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

Fig. 4. Mean number of antihypertensive drugs in different variants of cardiovascular comorbidity
Note: HTN – hypertension, CHF – chronic heart failure, CHD – coronary heart disease, PICS – postinfarction cardiosclerosis.

У 40,1% ($n = 774$) пациентов с атеросклерозом, принимающих статины, средний уровень ОХС ($5,5 \pm 1,4$ ммоль/л) значительно выше, чем у 47,6% ($n = 917$) пациентов без этой нозологии ($4,7 \pm 1,2$ ммоль/л), $p < 0,05$. В качестве мероприятий по предупреждению сердечно-сосудистых катастроф пациентам чаще назначались следующие препараты: аторвастатин – 69,7% ($n = 756$) и розувастатин – 12,7% ($n = 138$), при этом уровень ОХС $< 5,0$ ммоль/л достигли только 48,7% ($n = 368$) и 57,2% ($n = 79$) пациентов соответственно.

У 71,3% ($n = 1756$) пациентов с диагнозом ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе, были назначены статины, только у 12,4% ($n = 132$) из них был достигнут уровень ОХС $< 4,0$ ммоль/л. Чаще всего статины получали пациенты с ОНМК/ТИА – 80,7% ($n = 117$) исследуемых, значения ОХС $< 4,0$ ммоль/л были зафиксированы у 17,9% ($n = 26$) из них. 79,1% ($n = 167$) пациентов с ПИКС, принимающих статины, имели цифры ОХС $< 4,0$ ммоль/л в 14,7% ($n = 31$) случаев.

У группы пациентов с СД-2 показатели ОХС $< 4,5$ ммоль/л зафиксированы в 18,5% ($n = 84$) случаев, из них статины получают 61,4% ($n = 278$) пациентов. Обследуемые с ХБП в 15,9% ($n = 27$) имели значение ОХС $< 4,5$ ммоль/л, при этом статины назначены только в 66,5% ($n = 113$) случаев.

Общее количество обследуемых, принимающих антитромбоцитарную терапию, составило 38,7% ($n = 745$). Доля пациентов с ИБС, получающих данную терапию, составила 52,3% ($n = 597$), с ХСН – 52,5% ($n = 393$), с ОНМК/ТИА – 54,8% ($n = 85$). Количество больных с СД-2, получающих антитромбоцитарные препараты, – 38,7% ($n = 191$). Процент больных ПИКС, принимающих двойную антитромбоцитарную терапию, – 74,7% ($n = 171$), $p < 0,05$, что, вероятно, свидетельствует о более осторожном отношении участковых терапевтов к данной группе пациентов. Среди антиагрегантов, назначаемых больным, преобладали препараты ацетилсалициловой кислоты – 66,4% ($n = 495$), клопидогрел – 26,8% ($n = 200$).

Таблица. Частота назначения гиполипидемической терапии и ее эффективность при различных вариантах сердечно-сосудистой коморбидности

Table. Frequency of administration of lipid-lowering therapy and its effectiveness in different variants of cardiovascular comorbidity

Варианты сочетания заболеваний Combinations of diseases	Больные, получающие статины Patients administered with statins		Больные, достигшие целевых значений ОХС Patients reached the target values of total cholesterol	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
ГБ + ОНМК/ТИА HTN + CA/TIA	117	80,68	26	19,93
ГБ + ПИКС HTN + PICS	167	79,14	31	36,01
ГБ + ИБС HTN + CHD	756	71,25	132	12,44
ГБ + ХБП HTN + CKD	113	66,47	27	15,88
ГБ + СД-2 HTN + T2DM	278	61,36	84	18,54

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ОНМК/ТИА – острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, СД-2 – сахарный диабет 2-го типа, ХБП – хроническая болезнь почек.

Note: HTN – hypertensive disease, CHD – ischemic heart disease, PICS – postinfarction cardiosclerosis, CA/TIA – cerebrovascular accident/transient ischemic attack, T2DM – type 2 diabetes mellitus, CKD – chronic kidney disease.

Среди всех обследованных средний уровень ЧСС составил $73,9 \pm 7,9$ уд./мин. При этом статистически значимых различий между средними показателями пульса у людей двух возрастных групп: младше 60 лет ($74 \pm 7,8$ уд./мин) и старше 60 лет ($74 \pm 8,3$ уд./мин) выявлено не было ($p > 0,05$). У людей, имеющих ГБ, среднее значение пульса – $74,1 \pm 8,2$ уд./мин, без этой патологии – $71,7 \pm 7,7$ уд./мин. В качестве терапии, уряжающей ЧСС, чаще всего назначались β -адреноблокаторы –

60,5% ($n = 1166$). Общее количество пациентов, получающих β -адреноблокаторы, составило 61% ($n = 1175$). Целевого уровня ЧСС < 80 уд./мин достигли всего 39,9% ($n = 465$).

Самыми назначаемыми препаратами данной группы являлись бисопролол – 62,9% ($n = 733$), метопролол – 20,7% ($n = 241$). Среди пациентов, принимающих бисопролол, уровня ЧСС < 70 уд./мин смогли достичь 38,2% ($n = 280$); метопролол – 43,6% ($n = 105$).

Заключение

Коморбидность среди кардиоваскулярных больных города Красноярск встречается часто и имеет тенденцию к росту с увеличением возраста пациентов. Наше исследование показало ассоциацию ИБС и ожирения с СД 2 типа у амбулаторных пациентов, что подтверждает данные других исследований. Установлено, что на фоне проводимой у амбулаторных пациентов антитромбоци-

тарной, гиполипидемической и антигипертензивной терапии наблюдается низкий уровень достижения целевых значений АД, ЧСС, ОХС, что свидетельствует о недостаточном соответствии проводимого лечения современным клиническим рекомендациям. Чаще всего ССЗ сочетаются с СД-2. В связи с этим необходимо повысить уровень знаний населения о первичной и вторичной профилактике этих коморбидных заболеваний.

Литература

1. Низов А.А., Сучкова Е.И., Дашкевич О.В., Трунина Т.П. Кардиоваскулярная коморбидность в реальной практике амбулаторного врача. Сравнительное регистровое исследование в Рязанской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(2):70–75. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2-70-75.
2. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
3. Сизова Ж.М., Ших Е.В., Байчоров И.Х., Дорофеева М.Н. Полипрагматизация и лекарственные взаимодействия при лечении коморбидных

- больных артериальной гипертонией в амбулаторно-поликлинической практике. *Поликлиника*. 2015;1(2):13–18.
4. Осадчук М.А., Солоденкова К.С. Медиаторы воспаления: роль в развитии сосудистых поражений и оценке кардиоваскулярного риска. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016;9(4):63–72. DOI: 10.17116/kardio20169463-72.
5. Волкова Е.А., Малыгина О.Ф. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Актуальный подход к модификации образа жизни и лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):74–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190273.
6. Недогода С.В., Вёрткин А.Л., Наумов А.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Ожирение и коморбидная патология в практике поликлинического врача. Часть I: определение, диагностика. *Амбулаторный прием*. 2016;2(1–4):21–32.

References

1. Nisov A.A., Suchkova E.I., Dashkevich O.V., Trunina T.P. Cardiovascular comorbidity in real practice of an outpatient doctor. A comparative register-based study in the Ryazan region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(2):70–75 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2-70-75.
2. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5–56 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
3. Sizova Zh.M., Shikh E.V., Baychorov I.Kh., Dorofeeva M.N. Polypragmatism and drug interactions in the treatment of comorbid patients with arterial

- hypertension in outpatient practice. *Polyclinic*. 2015;1(2):13–18 (In Russ.).
4. Osadchuk M.A., Solodenkova K.S. Mediators of inflammation: role in the development of vascular lesions and cardiovascular risk evaluation. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2016;9(4):63–72 (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio20169463-72.
5. Volkova E.A., Malygina O.F. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. An updated approach to lifestyle modification and treatment of patients with diabetes mellitus type 2. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):74–80 (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190273.
6. Nedogoda S.V., Vertkin A.L., Naumov V.A., Barykina I.N., Salasyuk A.S. Obesity and comorbid pathology in the outpatient practice of a physician. *An Outpatient Appointment*. 2016;2(1–4):21–32 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Храмченко М.А. – получение, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка, информационно-патентный поиск, написание и подготовка текста статьи.

Карпенкова А.Д. – получение, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка, информационно-патентный поиск, написание и подготовка текста статьи.

Петрова М.М. – разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Каскаева Д.С. – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение содержания для публикации статьи.

Information on author contributions

Khramchenko M.A. – obtaining, analysis, interpretation, and statistical processing of data; literature and patent search; and writing and preparing the text of the article.

Karpenkova A.D. – obtaining, analysis, interpretation, and statistical processing of data; literature and patent search; and writing and preparing the text of the article.

Petrova M.M. – development of the concept and design of research and verification of critical intellectual content.

Kaskaeva D.S. – development of the concept and design of study and final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Храмченко Мария Анатольевна, субординатор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6164-1659.

E-mail: clery6796@mail.ru.

Карпенкова Алена Дмитриевна, субординатор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9058-8818.

E-mail: pobejdaujaj@mail.ru.

Петрова Марина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом

Information about the authors

Maria A. Khramchenko, Sub-Intern Resident, Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with CME Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenyetsky. ORCID 0000-0002-6164-1659.

E-mail: clery6796@mail.ru.

Alena D. Karpenkova, Sub-Intern Resident, Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with CME Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenyetsky. ORCID 0000-0002-9058-8818.

E-mail: pobejdaujaj@mail.ru.

Marina M. Petrova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with CME Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenyetsky. ORCID 0000-0002-8493-0058.

E-mail: stk99@yandex.ru.

ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8493-0058.

E-mail: stk99@yandex.ru.

Каскаева Дарья Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, завуч кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0794-2530.

E-mail: dashakas@mail.ru.

 **Храмченко Мария Анатольевна**, e-mail: clery6796@mail.ru.

Daria S. Kaskaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with CME Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky. ORCID 0000-0002-0794-2530.

E-mail: dashakas@mail.ru.

 **Maria A. Khranchenko**, e-mail: clery6796@mail.ru.

Received December 17, 2019

Поступила 17.12.2019

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-174-179>
УДК 616.1-08:001.89]:005.745-021.131(73)

Результаты исследований, доложенные на виртуальном конгрессе Американской Школы Кардиологов, которые могут повлиять на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Ю.В. Мареев¹, С.Р. Гиляревский²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990, Российская Федерация, Москва, Петроверигский пер., 10

² Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123995, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Для цитирования:

Мареев Ю.В., Гиляревский С.Р. Результаты исследований, доложенные на виртуальном конгрессе Американской Школы Кардиологов, которые могут повлиять на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(2):174–179. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-174-179>.

Results of studies promising to impact the management of cardiovascular diseases as presented at the virtual American College of Cardiology World Congress of Cardiology 2020

Yury V. Mareev¹, Sergey R. Gilyarevsky²

¹ National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russian Federation

For citation:

Mareev Y.V., Gilyarevsky S.R. Results of studies promising to impact the management of cardiovascular diseases as presented at the virtual American College of Cardiology World Congress of Cardiology 2020. *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(2):174–179. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-174-179>.

Веригуат улучшает прогноз при тяжелой ХСН

Применение веригуата у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования VICTORIA (*Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*)

Vericiguat improves prognosis in severe chronic heart failure

The use of vericiguat in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: Results of a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial VICTORIA (*Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*)

Мареев Юрий Вячеславович, e-mail: mareev84@gmail.com.

Предпосылки к проведению исследования

Пациенты с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ) представляют проблему здравоохранения, особенно пациенты, у которых требуется повторная госпитализация или оказание неотложной помощи в амбулаторных условиях, несмотря на применение рекомендуемой лекарственной терапии.

У пациентов с высоким риском развития неблагоприятных исходов желательна внедрение терапии нового типа, и прогноз у таких пациентов хуже, чем в группе пациентов, у которых нет потребности в госпитализации в течение одного года или потребности в оказании неотложной помощи в амбулаторных условиях.

Веригуат – новый пероральный растворимый стимулятор гуанилатциклазы, который усиливает эффекты, обусловленные действием циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) за счет прямой стимуляции растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), которая независима от оксида азота (NO) за счет прямой стимуляции связывания с участком, независимым от NO, и повышения чувствительности рГЦ к эндогенному NO за счет стабилизации его связывания с соответствующим участком.

В ходе выполнения исследования IIb фазы с подбором доз, включавших пациентов с денонацией СНнФВ и высоким риском неблагоприятных исходов, прием веригуата приводил к снижению концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (НК-ПМНУП).

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность приема веригуата у пациентов с СНнФВ, у которых недавно была декомпенсация СН.

Схема исследования

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы; медиана продолжительности наблюдения – 10,8 мес.

Критерии включения и исключения

В исследование включали пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при наличии следующих критериев:

- Клинические проявления ХСН, соответствующие II–IV функциональному классу по классификации NYHA.
- ФВ ЛЖ < 45%.
- Применение рекомендуемой для лечения ХСН терапии.

Кроме того, для включения у пациентов должны были быть такие признаки утяжеления СН, как:

- недавняя госпитализация по поводу утяжеления СН или в/в введение диуретиков;
- очень выраженное повышение МНУП или НК-ПМНУП:
 - МНУП \geq 300 или НК-ПМНУП > 1000 пкг/мл (при нормальном синусовом ритме);
 - МНУП \geq 500 или НК-ПМНУП > 1600 пкг/мл (при фибрилляции предсердий).

Пациенты могли быть рандомизированы как в период пребывания в стационаре, так в период амбулаторного наблюдения, но при соответствии критериям стабильного состояния (например, при САД \geq 100 мм рт. ст., отсутствии потребности во в/в введении диуретиков в течение \geq 24 ч).

Критерии исключения

- Прием длительно действующих нитратов, ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа или риоцигуата.
- Ожидание трансплантации сердца (UNOS – United Network for Organ Sharing Class 1A/1B или эквивалент), продолжение в/в введения диуретиков или предполагаемое использование устройств для вспомогательного кровообращения.
- Рассчитанная СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² (по формуле MDRD) или выполнение хронического гемодиализа.
- Тяжелые заболевания легких, при которых требуются длительные ингаляции кислорода, или интерстициальные болезни легких.
- Тяжелая печеночная недостаточность, например, такая, при которой имеется печеночная энцефалопатия.
- Сопутствующие заболевания сердца, при которых возможна радикальная коррекция.

Вмешательство

Период предварительного обследования достигал 30 дней при отсутствии вводного периода с применением исследуемого препарата или плацебо. После завершения предварительного периода пациентов в соотношении 1:1 распределяли в группу приема веригуата по 2,5 мг 1 раз в сутки ($n = 2526$) или группу плацебо ($n = 2524$). Рандомизацию выполняли со стратификацией больных в зависимости от географического региона в Северной Америке и расовой принадлежности. Дозу исследуемых препаратов увеличивали до 5 мг 1 раз в сутки и затем до целевой дозы 10 мг 1 раз в сутки с сохранением слепого метода в зависимости от уровня артериального давления и клинических симптомов. Пациентов повторно обследовали через 2 и 4 нед. после рандомизации, а затем каждые 4 мес. до завершения исследования.

Критерии оценки/клинические исходы

Основные показатели: смертность от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и частота первой госпитализации по поводу утяжеления СН.

Дополнительные показатели:

- Компоненты основного показателя.
 - Общее число госпитализаций по поводу утяжеления СН.
 - Комбинированный показатель общей смертности и частоты первой госпитализации по поводу утяжеления СН.
 - Общая смертность.
- Кроме того, оценивали переносимость и безопасность приема веригуата.

Результаты

В ходе выполнения исследования в группе веригуата и группе плацебо неблагоприятные клинические исходы, включенные в основную комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты первой госпитализации по поводу утяжеления СН, развились у 35,5 и 38,5% пациентов соответственно (отношение риска 0,90 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,82 до 0,98; $p = 0,02$); по поводу утяжеления СН были госпитализированы 27,4 и 29,6% пациентов соответственно (отношение риска 0,90 при 95% ДИ от 0,81 до 1,00); от осложнений ССЗ умерли 16,4 и 17,5% пациентов соответственно (отношение риска 0,93 при 95% ДИ от 0,81 до 1,06). В группе веригуата и группе плацебо неблагоприятные клинические исходы, включенные в

комбинированный показатель общей смертности и частоты госпитализации по поводу утяжеления СН, развились у 37,9 и 40,9% пациентов соответственно (отношение риска 0,90 при 95% ДИ от 0,83 до 0,98; $p = 0,02$). В группе верицигуата и группе плацебо частота развития артериальной гипотонии с клиническими проявлениями достигала 9,1 и 7,9% соответственно ($p = 0,12$), а обмороков – 4,0 и 3,5% соответственно ($p = 0,30$).

Выводы

У пациентов с СН и высоким риском развития неблагоприятных исходов частота развития таких исходов, как смерть от осложнений ССЗ или госпитализация по поводу утяжеления СН, была меньше при применении **верицигуата** по сравнению с приемом плацебо.

Комментарий

Положительные характеристики исследования

– Используется новый подход к лечению СНнФВ, с помощью которого увеличивается образование ЦГМФ.

– В исследовании включены более тяжелые пациенты по сравнению с PARADIGM-HF и DAPA-HF.

– NNT (Number needed to treat, число пролеченных больных на одного излеченного) 24–28 для основного показателя указывает на высокую клиническую эффективность.

– Хорошая переносимость и высокая приверженность к терапии.

– Быстрое начало действия по влиянию на клинические исходы (в течение первых 3 мес.).

– Несмотря на менее выраженный эффект по сравнению с PARADIGM-HF и DAPA-HF при оценке по снижению относительного риска, абсолютное снижение риска исходов, включенных в основной показатель, в указанных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) было сходным с таковым в исследовании VICTORIA.

Ограничения исследования

– Небольшая продолжительность наблюдения (медиана около 10 мес.).

– Пограничный уровень статистической значимости для основного показателя ($p = 0,02$), что может повлиять на одобрение препарата к широкому применению (для FDA критерий доказанной эффективности $p < 0,01$).

– Критерий включения ФВ ЛЖ $< 45\%$ мог ограничивать эффект, т. к., по данным анализа, в подгруппах при ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ эффекта не было (отношение риска 1,05; 95% ДИ от 0,81 до 1,36).

Практическое значение

На основании полученных данных верицигуат, вероятно, может рассматриваться как средство дополнительной терапии у пациентов с СНнФВ, особенно в случае недавней госпитализации по поводу утяжеления СН.

Источник: Armstrong P.W., Pieske B., Anstrom K.J., Ezekowitz J., Hernandez A.F., Butler J. et al.; VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(20):1883–1893. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928.

Апиксабан для лечения тромбозов при раке

Применение апиксабана для лечения венозных тромбозов, обусловленных раком: результаты рандомизированного исследования Caravaggio.

Предпосылки к проведению исследования

В соответствии с современными рекомендациями считается обоснованным учитывать применение эдоксабана или ривароксабана при лечении венозных тромбозов (ВТЭ) у больных раком.

Однако преимущества приема таких препаратов ограничены увеличением риска развития кровотечений, обусловленных их использованием.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, будет ли прием апиксабана не менее эффективен по сравнению с подкожным введением низкомолекулярного гепарина (НМГ) далтепарина для профилактики повторных ВТЭ у больных раком при отсутствии увеличения риска развития тяжелых кровотечений.

Схема исследования

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное открытое исследование; продолжительность наблюдения – 6 мес.

Критерии включения и исключения

- Проксимальный тромбоз глубоких вен нижних конечностей (с клиническими проявлениями или выявленный случайно).

- Эмболия легочной артерии.

Случайно выявленная эмболия.

- Эмболия легочной артерии в сегментарных или более проксимальных участках.

- Наличие любого типа рака, за исключением базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи, первичной опухоли мозга, метастазов в мозг и острого лейкоза.

Считалось, что у больного активная форма рака:

- если рак был диагностирован в течение менее 6 мес. до включения в исследование;

- в случае рецидива рака;

- в случае распространенного или метастатического рака;

- в случае злокачественных гематологических заболеваний, при которых не достигнута полная ремиссия.

Считалось, что у больного рак в анамнезе, если рак диагностирован в течение менее 2 лет до включения в исследование (доля пациентов с указанием на рак в анамнезе не должна была превышать 20%).

Основные критерии исключения:

- Возраст менее 18 лет.

- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status III или IV.

- Предполагаемая продолжительность жизни менее 6 мес.

- Применение терапевтических доз НМГ, фондапаринукса, нефракционированного гепарина (НФГ) или антагонистов витамина (АВК) менее чем за 72 ч до рандомизации.

- Показания для применения антикоагулянтов для лечения других заболеваний, отличных от данного ВТЭ.

- Сопутствующее применение сильных ингибиторов или индукторов СYP-3A4 и P-гр.
- Сопутствующий прием тиаенопиридинов (клопидогрела, прасургрела или тикагрелора) или аспирина более 165 мг/сут, или двойной антиагрегантной терапии.
- Активное кровотечение или высокий риск кровотечения, при котором противопоказано применение антикоагулянтов.
- Уровень гемоглобина в крови менее 8 г/дл, или число тромбоцитов в крови менее $75 \times 10^9/\text{л}$, или клиренс креатинина менее 30 мл/мин.

Вмешательство

Пациентов распределяли в группу приема апиксабана (по 10 мг 2 раза в сутки в течение первых 7 дней с последующим приемом по 5 мг 2 раза в сутки) или в группу подкожного введения далтепарина (по 200 МЕ на 1 кг массы тела в течение первого месяца, а затем 150 МЕ на 1 кг массы тела).

Критерии оценки/клинические исходы

- Показатели эффективности:
 - Объективно подтвержденный рецидив тромбоза глубоких вен (ТГВ) или эмболии легочной артерии (ЭЛА), развившихся в период применения исследуемого препарата:
 - проксимальный ТГВ нижних конечностей (с клиникой или случайно выявленный);
 - ТГВ верхних конечностей (с клиническими проявлениями);
 - эмболия легочной артерии (с клиникой или случайно выявленная).

Показатели безопасности:

Частота тяжелых кровотечений (по критериям ЕМА*)

* Критерии ЕМА: критерии ISTH (острое клинически явное кровотечение при наличии ≥ 1 из следующих признаков: снижение гемоглобина ≥ 2 г/дл;

переливание ≥ 2 единиц крови, развитие в ≥ 1 жизненно важном органе: внутриспинальное, внутрисуставное, внутриглазное, перикардальное, внутрисуставное, внутримышечное с синдромом сдавления или ретроперитонеальное; смертельное кровотечение) и кровотечение, при котором потребовалось хирургическое вмешательство.

Основные результаты

В целом в исследование были включены 1170 пациентов. Повторные венозные тромбозы в группе апиксабана и группе далтепарина развились у 5,6 и 7,9% пациентов соответственно (отношение риска 0,63 при 95% ДИ от 0,37 до 1,07; $p < 0,001$ для проверки гипотезы не менее высокой эффективности применения апиксабана по сравнению с применением далтепарина), а тяжелые кровотечения – у 3,8 и 4% пациентов соответственно (отношение риска 0,82 при 95% ДИ от 0,40 до 1,69; $p = 0,60$).

Выводы

Прием апиксабана не менее эффективен по сравнению с подкожным введением далтепарина для лечения тромбозов, обусловленных раком, в отсутствие увеличения риска тяжелых кровотечений.

Источник: Agnelli G., Becattini C., Meyer G., Muñoz A., Huisman M.V., Connors J.M. et al.; Caravaggio Investigators. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1599–1607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103.

Очень низкий холестерин и когнитивные функции

Связь между снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и когнитивными функциями: часть рандомизированного исследования EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects).

Источник: Gencer B., Mach F., Guo J., Im K., Ruzza A., Wang H. et al.; FOURIER Investigators. Cognition after lowering LDL-Cholesterol with evolocumab. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(18):2283–2293. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.039.

Предпосылки к проведению исследования

Результаты исследования EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects) свидетельствовали о том, что добавление эволокумаба к базовой терапии статином не влияет на когнитивные функции в подгруппе участников исследования FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 inhibitors in Subjects With Elevated Risk) ($n = 1204$). Однако не выполнялось крупных исследований по оценке влияния эволокумаба и низких концентраций холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на когнитивные функции, оцениваемые самими пациентами.

Цель исследования

Оценить влияние применения эволокумаба и низких концентраций ХС ЛПНП на когнитивные функции, оцениваемые самими пациентами.

Схема исследования

Часть многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования FOURIER; средняя продолжительность наблюдения – 2,2 года.

Материал и методы исследования

В ходе выполнения исследования FOURIER во время последнего посещения исследовательского центра пациенты заполняли 23-пунктовую анкету для анализа динамики субъективной оценки изменения памяти и исполнительных функций с помощью соответствующих шкал опросника ECog (Everyday Cognition). С помощью такой анкеты пациенты сравнивали уровень повседневных функций в конце исследования с таковыми в начале исследования (оценке 1 балл соответствовало отсутствие изменений, 2 балла – иногда были хуже; 3 балла – небольшое, но устойчивое ухудшение, 4 балла – существенное и устойчивое ухудшение). В ходе выполнения анализа сравнивали оценки по шкале ECog между группой эволокумаба и группой плацебо и зависимости от достигнутой концентрации ХС ЛПНП.

Основные результаты

В целом после периода наблюдения, медиана которого достигала 2,2 года, опросник ECog заполнили 22 655 пациентов. Доля пациентов, которые сообщили об ухудшении когнитивных функций (ухудшение оценки по шкале ECog на 2 балла или более) в конце исследования, была сходной в группе плацебо и группе эволокумаба как при оценке по суммарной шкале ECog (3,6 и 3,7% пациентов соответственно; $p = 0,62$), так и при оценке по определенным категориям шкалы: снижение по категории памяти отмечено у 5,8 и 6,0% пациентов;

по общей категории исполнительных функций – у 3,6 и 3,7% пациентов соответственно. Доля пациентов со снижением оценки по общей шкале EScog была сходной в подгруппе пациентов, у которых был достигнут очень низкий уровень ХС ЛПНП (менее 0,52 ммоль/л; $n = 2338$), и в подгруппе пациентов, у которых концентрация ХС ЛПНП была 2,6 ммоль/л и более ($n = 3613$), и составляла 3,8 и 4,5% соответственно ($p = 0,57$).

Выводы

Добавление эволокумаба к максимально переносимой дозе статина не оказывает влияния на когнитивные функции, оцениваемые самими пациентами в ходе наблюдения, медиана которого составляла 2,2 года, причем даже у пациентов с очень низким уровнем ХС ЛПНП.

Дапаглифлозин у пациентов с СНнФВ с и без диабета и его эффекты в разных возрастных группах

Эффекты дапаглифлозина на ухудшение течения сердечной недостаточности и сердечно-сосудистую смерть у пациентов с и без диабета (Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes).

Источник: Petrie M.C., Verma S., Docherty K.F., Inzucchi S.E., Anand I., Belohlávek J. et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA*. 2020;323(14):1353–1368. DOI: 10.1001/jama.2020.1906.

Предпосылки к проведению исследования

Проведенное ранее рандомизированное контролируемое исследование DAPA HF показало, что применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в сравнении с плацебо снижает риск комбинированной точки – сердечно-сосудистая смерть, госпитализация из-за ХСН или обращение в больницу в связи с ухудшением ХСН, потребовавшим в/в введения препаратов, у пациентов, имеющих СНнФВ. При этом заранее запланированный субанализ этой работы показал, что эффект не отличался у пациентов с наличием диабета и тех, у кого не было этого диагноза.

Цель исследования

Оценить эффекты дапаглифлозина у пациентов с СНнФВ с и без диабета.

Структура исследования

Анализ ранее проведенного международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования.

Больные

В работу включались пациенты старше 18 лет с ХСН II–IV NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и увеличенным уровнем NT-proBNP. Включенные в исследование пациенты должны были быть на подобранной терапии СНнФВ.

Основными критериями исключения были: прием SGLT2 ингибиторов или их непереносимость, симптоматическая гипотония или систолическое артериальное давление менее 95 мм рт. ст., сахарный диабет 1-го типа, скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²

площади поверхности тела (или быстрое снижение функции почек).

На визите включения фиксировалось наличие у пациентов сахарного диабета, а также всем пациентам измерялся гликированный гемоглобин в крови.

Для запланированного анализа критерием диабета являлось наличие этого заболевания в анамнезе или повышение гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$. Пациенты без диабета в анамнезе с гликированным гемоглобином $\leq 5,7\%$ считались пациентами с нормальным уровнем гликированного гемоглобина, пациенты без диабета в анамнезе с гликированным гемоглобином от 5,8 до 6,4% рассматривались как пациенты с предиабетом.

Вмешательство

Пациенты были рандомизированы на прием плацебо или дапаглифлозина в дозе 10 мг в соотношении 1 : 1. Рандомизация была стратифицирована в зависимости от наличия анамнеза сахарного диабета или уровня гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$ на визите включения.

Критерии оценки

Первичной конечной точкой в исследовании было наступление ухудшения ХСН или смерть от сердечно-сосудистых причин. Ухудшением ХСН считались: госпитализация в стационар в связи с утяжелением ХСН или срочный визит в больницу в связи с ухудшением ХСН, потребовавшим в/в терапии.

Также планировалось оценить динамику гликированного гемоглобина в сравнении с исходными показателями.

Основные результаты

В анализ были включены 4744 пациента. По данным работы прием дапаглифлозина в сравнении с плацебо в добавление к рекомендованной терапии статистически значимо снижал риск ухудшения ХСН или смерти от сердечно-сосудистых причин как у пациентов с диабетом (отношение рисков 0,75), так и у пациентов без диабета (отношение рисков 0,73).

Среди пациентов без диабета первичная конечная точка (ухудшение ХСН или смерть от сердечно-сосудистых причин) наступила у 171 из 1298 (13,2%) пациентов в группе дапаглифлозина и у 231 из 1307 (17,7%) пациентов в группе плацебо. Отношение рисков 0,73 при 95% ДИ – от 0,60 до 0,88. У пациентов с диабетом первичная конечная точка наступила у 215 из 1075 (20,0%) пациентов в группе дапаглифлозина и у 271 из 1064 (25,5%) пациентов в группе плацебо. Отношение рисков 0,75 при 95% ДИ – от 0,63 до 0,90. Значение p для взаимодействия для пациентов с и без диабета составило 0,8.

Также был сделан анализ пациентов без диабета в зависимости от уровня гликированного гемоглобина. У пациентов без диабета с гликированным гемоглобином менее 5,7% первичная точка наступила у 53 из 438 пациентов (12,1%) в группе дапаглифлозина и у 71 из 419 (16,9%) пациентов в группе плацебо. Отношение рисков 0,67 при 95% ДИ – от 0,47 до 0,96. У пациентов без диабета с гликированным гемоглобином 5,7–6,3% первичная конечная точка наступила у 118 из 860 (13,7%) пациентов в группе дапаглифлозина и у 160 из 888 (18,0%) пациентов в группе плацебо. Отношение рисков 0,74 при 95% ДИ от 0,59 до 0,94. Значение p для взаимодействия для пациентов с и без диабета составило 0,72.

Скорректированное на динамику в группе плацебо изменение гликированного гемоглобина в течение 4 мес. лечения в группе дапаглифлозина составило 0,003% при 95% ДИ от –0,022 до 0,028 у пациентов без диабета в сравнении с –0,261% при 95% ДИ от –0,354 до –0,169 у пациентов с диабетом. Значение *p* для взаимодействия у пациентов с и без диабета в течение всего исследования <0,001. Всего у 8 пациентов (0,17%) в исследовании была зафиксирована гипогликемия. Все

эти пациенты имели сахарный диабет. Четыре события отмечено в группе дапаглифлозина и четыре – в группе плацебо.

Выводы

По данным проведенного анализа дапаглифлозин в сравнении с плацебо снижает риск ухудшения ХСН и смерти от сердечно-сосудистых причин независимо от наличия сахарного диабета.

Сведения об авторах

Мареев Юрий Вячеславович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1939-7189.

E-mail: mareev84@gmail.com.

Гиляревский Сергей Руджерович, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8505-1848, 0000-0003-1765-875X.

E-mail: sgilarevsky@gmail.com.

 **Мареев Юрий Вячеславович**, e-mail: 84@gmail.com.

Information about the authors

Yury V. Mareev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. ORCID 0000-0002-1939-7189.

E-mail: mareev84@gmail.com.

Sergey R. Gilyarevsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID 0000-0002-8505-1848, 0000-0003-1765-875X.

E-mail: sgilarevsky@gmail.com.

 **Yury V. Mareev**, e-mail: 84@gmail.com.

Received May 09, 2020

Поступила 09.05.2020

Уважаемые авторы!

Издание «Сибирский медицинский журнал» продолжает формировать тематические выпуски 2020 г.:

«Детская кардиология и аритмология»

(сентябрь, № 3);

подача рукописей до 31 июля 2020 г.;

«Цифровые технологии в клинической медицине»

(декабрь, № 4);

подача рукописей до 31 октября 2020 г.

Сибирский медицинский журнал индексируется в РИНЦ и входит в Перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук по специальностям:

- внутренние болезни (14.01.04),
- кардиология (14.01.05),
- педиатрия (14.01.08),
- лучевая диагностика, лучевая терапия (14.01.13),
- сердечно-сосудистая хирургия (14.01.26),
- общественное здоровье и здравоохранение (14.02.03),
- патологическая анатомия (14.03.02),
- патологическая физиология (14.03.03),
- фармакология, клиническая фармакология (14.03.06).

Приглашаем к публикации в тематических выпусках научных сотрудников и практикующих специалистов в данных областях, студентов и аспирантов медицинских и немедицинских специальностей, всех заинтересованных авторов по заявленной проблематике. Лучшая публикация будет переведена на английский язык за счет учредителя журнала.

Адрес сайта <https://cardiotomsk.elpub.ru>