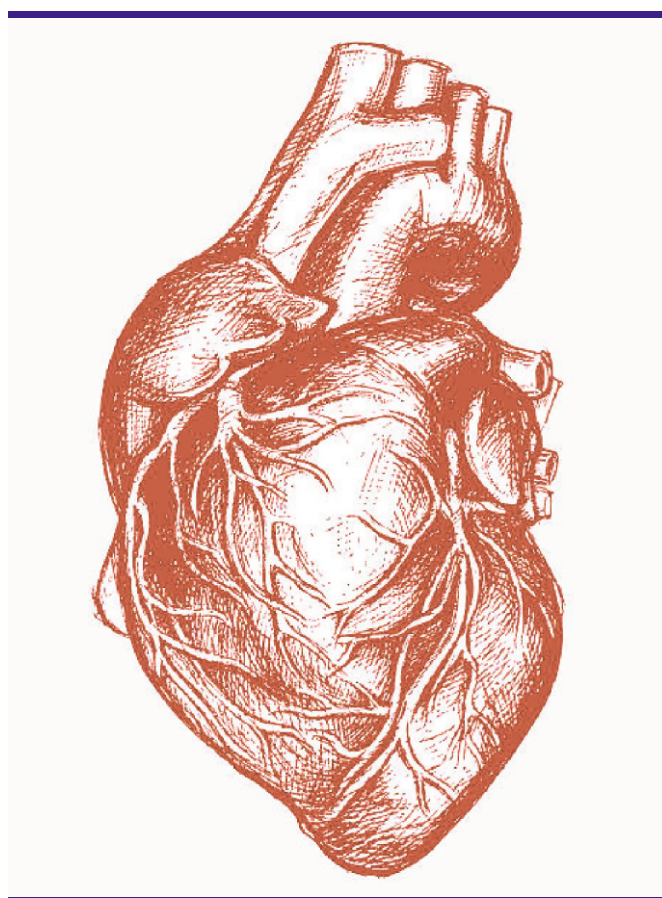




Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

академик РАН Л. С. Барбараш (Кемерово, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

зам. гл. редактора д-р мед. наук, чл.-корр. РАН О. Л. Барбараш (Кемерово, РФ)

зам. гл. редактора д-р мед. наук, проф. Г. В. Артамонова (Кемерово, РФ)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

д-р мед. наук, проф. РАН Е. В. Григорьев (Кемерово, РФ)

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

академик РАН Б. Г. Алесян (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. О. Ю. Александрова (Москва, РФ)
академик РАН Л. И. Афтанас (Новосибирск, РФ)
д-р мед. наук, проф. С. А. Бернс (Кемерово, РФ)
чл.-корр. РАН С. А. Бойцов (Москва, РФ)
академик РАН М. И. Воевода (Новосибирск, РФ)
д-р мед. наук В. И. Ганюков (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. А. Гарганеева (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. И. Грицан (Красноярск, РФ)
д-р мед. наук О. В. Груздева (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. И. М. Давидович (Хабаровск, РФ)
д-р мед. наук С. В. Иванов (Кемерово, РФ)
академик РАН А. М. Караськов (Новосибирск, РФ)
академик РАН Р. С. Карпов (Томск, РФ)
д-р мед. наук В. В. Кашталап (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. М. Ю. Киров (Архангельск, РФ)
д-р мед. наук О. В. Корпачева (Омск, РФ)
д-р мед. наук, проф. Е. Д. Космачева (Краснодар, РФ)
д-р биол. наук Ю. А. Кудрявцева (Кемерово, РФ)
чл.-корр. РАН В. В. Ломиворотов (Новосибирск, РФ)
чл.-корр. РАН Ю. Б. Лишманов (Томск, РФ)

д-р мед. наук С. А. Макаров (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук С. Е. Мамчур (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. Л. Н. Маслов (Томск, РФ)
академик РАН Ю. П. Никитин (Новосибирск, РФ)
академик РАН С. В. Попов (Томск, РФ)
академик РАН В. П. Пузырев (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. В. А. Руднов (Екатеринбург, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. Б. Салмина (Красноярск, РФ)
д-р мед. наук, проф. И. В. Самородская (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. И. И. Староверов (Москва, РФ)
д-р мед. наук А. Н. Сумин (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук Р. С. Тарасов (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. Т. Тепляков (Томск, РФ)
академик РАН И. Е. Чазова (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. М. Чернявский (Новосибирск, РФ)
д-р мед. наук, проф. Г. А. Чумакова (Барнаул, РФ)
д-р мед. наук, проф. С. П. Чумакова (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. Е. Ю. Шерстобоев (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. В. М. Шипулин (Томск, РФ)
академик РАН Е. В. Шляхто (Санкт-Петербург, РФ)
д-р мед. наук Д. Л. Шукевич (Кемерово, РФ)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

д-р биол. наук, проф. А. В. Баранова (Вирджиния, США)
д-р Дж. А. Рейсс (Вашингтон, США)
проф. А. М. Сейфалиан (Лондон, Англия)
д-р биол. наук, проф. И. Г. Халиулин (Бристоль, Англия)
д-р мед. наук, проф. Я. Л. Эльгудин (Кливленд, США)
д-р мед. наук, Э. Миррахимов (Бишкек, Кыргызстан)
д-р мед. наук, проф. Г. Виджейрагхаван (Тируванантапурам, Индия)

Журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-63011 от 10 сентября 2015 г.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ научно-практический рецензируемый журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим специальностям: 14.01.05 Кардиология, 14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия, 14.01.04 Внутренние болезни.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://www.nii-kpssz.com/jour/issue/archive>), в Научной электронной библиотеке: www.elibrary.ru и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Правила публикации авторских материалов: <https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines> Информация о подписке: <https://www.nii-kpssz.com/jour/index>. Подписка по каталогу «Роспечать»: индекс подписки - 25217.

Воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы могут не отражать точку зрения редакции. Ответственность за достоверность информации в рекламных публикациях несет рекламодатель.

Периодичность: четыре раза в год. План-график выхода номеров в текущем году представлен на веб-сайте журнала (<https://www.nii-kpssz.com/jour/index>).

EDITOR-IN-CHIEF

RAS academician L. S. Barbarash (Kemerovo, RF)

ASSOCIATE EDITORS

RAS cor. member O. L. Barbarash (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. G. V. Artamonova (Kemerovo, RF)

PUBLISHING EDITOR

PhD, RAS Prof. E. V. Grigoriev (Kemerovo, RF)

EDITORIAL BOARD

- | | |
|--|--|
| RAS academician B. G. Alekyan (Moscow, RF) | PhD Yu. A. Kudryavtseva (Kemerovo, RF) |
| PhD, Prof. O. Yu. Aleksandrova (Moscow, RF) | RAS cor. member Yu. B. Lishmanov (Tomsk, RF) |
| RAS academician L. I. Aftanas (Novosibirsk, RF) | RAS cor. member V.V. Lomivorotov (Novosibirsk, RF) |
| PhD., Prof. S. A. Berns (Kemerovo, RF) | PhD S. A. Makarov (Kemerovo, RF) |
| RAS cor. member S. A. Boytsov (Moscow, RF) | PhD S. E. Mamchur (Kemerovo, RF) |
| RAS academician I. E. Chazova (Moscow, RF) | PhD, Prof. L.N. Maslov (Tomsk, RF) |
| PhD, Prof. A. M. Chernyavsky (Novosibirsk, RF) | RAS academician Yu. P. Nikitin (Novosibirsk, RF) |
| PhD, Prof. G. A. Chumakova (Barnaul, RF) | RAS academician S. V. Popov (Tomsk, RF) |
| PhD, Prof. S.P. Chumakova (Tomsk, RF) | RAS academician V. P. Puzyrev (Tomsk, RF) |
| PhD, Prof. I. M. Davidovich (Khabarovsk, RF) | PhD, Prof. V.A. Rudnov (Yekaterinburg, RF) |
| PhD V. I. Ganyukov (Kemerovo, RF) | PhD, Prof. A.B. Salmina (Krasnoyarsk, RF) |
| PhD, Prof. A. A. Garganeeva (Tomsk, RF) | PhD, Prof. I. V. Samorodskaya (Moscow, RF) |
| PhD, Prof. A.I. Grican (Krasnoyarsk, RF) | PhD, Prof. E.YU. Sherstoboev (Tomsk, RF) |
| PhD O. V. Gruzdeva (Kemerovo, RF) | PhD, Prof. V. M. Shipulin (Tomsk, RF) |
| PhD S. V. Ivanov (Kemerovo, RF) | RAS academician E. V. Shlyakhto (Saint Petersburg, RF) |
| RAS academician A. M. Karaskov (Novosibirsk, RF) | PhD D.L. Shukevich (Kemerovo, RF) |
| RAS academician R. S. Karpov (Tomsk, RF) | PhD, Prof. I. I. Staroverov (Moscow, RF) |
| PhD. V. V. Kashtalap (Kemerovo, RF) | PhD A. N. Sumin (Kemerovo, RF) |
| PhD, Prof. M.Yu. Kirov (Arkhangelsk, RF) | PhD R. S. Tarasov (Kemerovo, RF) |
| PhD O.V. Korpacheva (Omsk, RF) | PhD, Prof. A. T. Teplyakov (Tomsk, RF) |
| PhD., Prof. E. D. Kosmacheva (Krasnodar, RF) | RAS academician M. I. Voevoda (Novosibirsk, RF) |

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

- PhD, Associate Prof. A. V. Baranova (Virginia, USA)
PhD, Prof. I. G. Khaliulin (Bristol, UK)
MD, J. A. Reiss (Washington, USA)
Prof. A. M. Seifalian (London, UK)
PhD, Prof. Ya. L. Elgudin (Cleveland, USA)
PhD, E. Mirrakhimov (Bishkek, Kyrgyzstan)
PhD, Prof. G. Vijayaraghavan (Thiruvananthapuram, India)

This periodical has been registered with Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (Roskomnadzor; PI № FC77-63011 issued of September 10, 2015).

Founder: Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases» (Russian Federation, Kemerovo region, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd., 650002).

The journal is recommended by the Russian Highest Certifying Commission for publication of the results of degree theses on the following disciplines: 14.01.05 Cardiology, 14.01.26 Cardiovascular Surgery, 14.01.04 Internal diseases.

Complete versions of all issues are published in the archive on the journal's official web-site (<https://www.nii-kpssz.com/jour/issue/archive>), Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru) and open-access Research Electronic Library «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Authors guidelines: <https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines>

For subscription: <https://www.nii-kpssz.com/jour/index>. The subscription index in the catalog «Newspapers. Journals» Rospechat - 25217.

Reprints of the published content without written approval of the editors is not allowed. Author's manuscripts may not reflect the point of view of the editorial board. The advertiser is responsible for the reliability of information provided in the advertisements.

Published: 4 issues per year. The schedule is presented in the web-site (<https://www.nii-kpssz.com/jour/index>)



ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL	
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY			
И.В. Самородская Необходимо ли всем пациентам выполнять коро- наноангиографию для дифференциальной диагно- стики инфаркта миокарда I и II типа?	6	I.V. Samorodskaya Should all patients undergo coronary angiography for diagnosing type 1 and 2 myocardial infarction?	
ДИСКУССИОННОЕ ПИСЬМО		DEBATABLE LETTER	
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY			
И.А. Урванцева, А.С. Воробьев, Р.Р. Сулейманов, Л.В. Коваленко Дискуссионное письмо. «Нужно ли знать об инфаркте миокарда 2 типа практикующему кардиологу?»	13	I.A. Urvantseva, A.S. Vorobiev, R.R. Suleymanov, L.V. Kovalenko “Should practicing cardiologists know about type 2 myocardial infarction?” (Opinion statement of the Ugra cardiologists)	
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY			
Т.А. Атабеков, Р.Е. Баталов, С.Н. Криволапов, М.С. Хлынин, С.В. Попов Снижение вариабельности сердечного ритма, как неивазивный предиктор развития желудочковых тахикардий у пациентов с ишемической болез- нью сердца	16	T.A. Atabekov, R.E. Batalov, S.N. Krivolapov, M.S. Khlynin, S.V. Popov Heart rate variability reduction as a non-invasive predictor of ventricular tachyarrhythmias in patients with coronary artery disease	
Д.Г. Гительзон, А.Г. Файбушевич, Д.А. Максимкин, Г.И. Веретник, А.Э. Васильев, Е.А. Гительзон, Д.А. Рогов, К.И. Данишян Эффективность персонализированной антитром- ботической терапии при стентировании коронар- ных артерий: метаанализ	26	D.G. Gitelson, A.G. Faibushevich, D.A. Maximkin, G.I. Veretnik, A.E. Vasiliev, E.A. Gitelson, D.A. Rogov, K.I. Danishian Effectiveness of personalized antiplatelet therapy in patients undergoing coronary stenting: meta-analysis	
В.А. Кокорин, М.Н. Арефьев, И.Г. Гордеев Шкала GRACE 2.0 для прогнозирования течения острого коронарного синдрома: какой из маркеров повреждения миокарда использовать?	37	V.A. Kokorin, M.N. Arefiev, I.G. Gordeev GRACE Risk Score 2.0 predicts acute coronary syndrome outcomes: what marker of myocardial injury should we use?	
Д.Ю. Седых, Р.М. Велиева, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш Сравнительная оценка прогностической значимости шкал рискметрии у пациентов с инфарктом миокарда	46	D.Yu. Sedykh, R.M. Veliyeva, V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash Comparison of prognostic value of risk assessment scores in patients with myocardial infarction	
А.А. Гарганеева, Е.А. Кузелева, О.В. Тукиш Роль приверженности лечению в клиническом те- чении постинфарктного периода (по данным реги- стра острого инфаркта миокарда)	56	A.A. Garganeeva, E.A. Kuzheleva, O.V. Turkish The role of treatment adherence after myocardial infarction (according to the acute myocardial infarction registry)	
С.А. Устюгов, С.Е. Головенкин, С.Ю. Никулина Организация реабилитации больных острым коро- нарным синдромом в Красноярском крае	65	S.A. Ustyugov, S.E. Golovenkin, S.Y. Nikulina Rehabilitation services for patients with acute coronary syndrome in the Krasnoyarsk region	
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY			
И.В. Пономаренко, И.А. Сукманова Ведущие факторы риска развития острого коро- нарного синдрома у пациентов молодого возраста	72	I.V. Ponomarenko, I.A. Sukmanova Major risk factors for developing acute coronary syndrome in young adults	
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY			
Ю.А. Аргунова, Е.В. Белик, Е.Г. Моськин, О.В. Груздева, С.А. Помешкина, О.Л. Барбараш Динамика маркеров повреждения миокарда в пе- риоперационном периоде коронарного шунтиро- вания в зависимости от программы преабилитации	82	Yu.A. Argunova, E.V. Belik, E.G. Moskin, O.V. Gruzdeva, S.A. Pomeshekina, O.L. Barbarash Markers of perioperative myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting depending on the prehabilitation program	

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		REVIEWS
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
С.Е. Мамчур, Т.Ю. Чичкова, Е.А. Хоменко, М.П. Романова Место катетерной аблации в лечении «рубцовых» желудочковых тахикардий	93	S.E. Mamchur, T.Y. Chichkova, E.A. Khomenko, M.P. Romanova Role of catheter ablation in the treatment of scar- related ventricular tachycardia
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
А.М. Чаулин, Л.С. Карслян, Е.В. Григорьева, Д.А. Нурбалтаева, Д.В. Дупляков Особенности метаболизма сердечных тропонинов	103	A.M. Chaulin, L.S. Karslyan, E.V. Grigorieva, D.A. Nurbaltaeva, D.V. Duplyakov Metabolism of cardiac troponins (literature review)
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ / INTERNAL MEDICINE		
М.М. Петрова, О.Д. Остроумова, М.С. Черняева Важность проблемы ортостатической гипотензии	116	M.M. Petrova, O.D. Ostroumova, M.S. Cherniaeva Modern concepts of orthostatic hypotension
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ / ANAESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE		
Е.В. Григорьев, Д.Л. Шукевич, Р.А. Корнелюк, В.И. Ганюков, Н.А. Кочергин Кардиогенный шок: обновление	127	E.V. Grigoriev, D.L. Shukevich, R.A. Kornelyuk, V.I. Ganyukov, N.A. Kochergin Cardiogenic shock: an update
О.Н. Джигоева, Д.О. Орлов, И.Г. Никитин Эхокардиография в неотложной кардиологии. Часть 1.	138	O.N. Dzhioeva, D.O. Orlov, I.G. Nikitin Echocardiography in acute cardiovascular care. Part 1
Р.Р. Аджигалиев, А.Е. Баутин, В.В. Пасюга Влияние компонентов общей анестезии на систем- ный воспалительный ответ при кардиохирургиче- ских вмешательствах	145	R.R. Adzhigaliev, A.E. Bautin, V.V. Pasyuga Effects of general anesthesia on systemic inflammatory response during cardiac surgery with extracorporeal circulation

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в формировании номеров на 2020 гг.

Свои работы вы можете направить **через электронную редакцию** журнала по адресу
<https://www.nii-kpssz.com/jour/index>.

Подаваемые рукописи необходимо оформить **по правилам редакции журнала**
<https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Тематика и график выхода номеров на 2020 г.:

№1/2020. Сердечно-сосудистая хирургия, интервенционная кардиология и аритмология.

Прием статей осуществляется до 22 января 2020 г.

Печатный номер будет опубликован 25 марта 2020 г.

№2/2020. Фундаментальные аспекты атеросклероза.

Прием статей осуществляется до 22 апреля 2020 г.

Печатный номер будет опубликован 25 июля 2020 г.

№3/2020. Лучевая диагностика болезней системы кровообращения. Комплексные проблемы реабилитации.

Прием статей осуществляется до 22 июля 2020 г.

Печатный номер будет опубликован 25 сентября 2020 г.

№4/2020. Психосоматические аспекты кардиологии.

Прием статей осуществляется до 21 октября 2020 г.

Печатный номер будет опубликован 17 декабря 2020 г.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, ДРУЗЬЯ!

Четвертый номер журнала посвящен дискуссионным вопросам неотложной кардиологии. Современная медицина является командной и мультидисциплинарной специальностью, не исключением является экстренная и неотложная кардиология. Действительно, большинство экстренных состояний в кардиологии невозможно эффективно разрешить, не прибегая к сложным методам диагностики и лечения, не привлекая специалистов смежных специальностей. Подтверждением правильности такого командного подхода к ведению пациентов с экстренной кардиологической патологией является оригинальное исследование, посвященное оценке вариабельности сердечного ритма в качестве предиктора жизнеугрожающих желудочковых тахикардий, выполненное под руководством академика РАН С.В. Попова

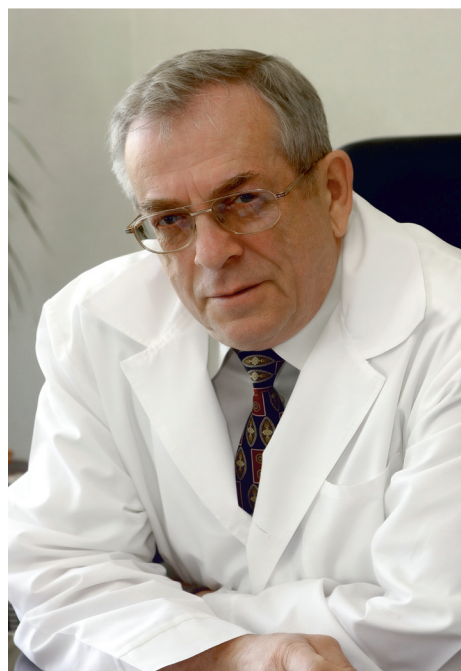
В обзорной статье доцента О.Н. Джигоевой убедительно обосновывается необходимость практического освоения врачами-кардиологами и реаниматологами базовых знаний по использованию в рутинной практике сердечно-сосудистого ультразвука. Данная компетенция, с позиции автора статьи, является необходимой для успешного управления рисками в неотложных ситуациях.

Большая часть статей этого номера посвящена проблеме ведения пациентов с острыми коронарными синдромами. В публикации Д.Г. Гительсона и соавторов приводится ретроспективный анализ данных рандомизированных клинических исследований о возможности использования персонализированных подходов для оптимизации подбора антитромбоцитарной терапии у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца, основываясь на результатах генетического тестирования и оценке функции тромбоцитов. В целом определена перспективность такого подхода, что уже нашло подтверждение в недавнем рандомизированном исследовании POPular Genetics.

В статьях, основывающихся на результатах оригинальных исследований, выполненных авторскими коллективами под руководством член-корр. РАН О.Л. Барбараш и доцента В.А. Кокорина, убедительно обосновывается возможность использования традиционных и инновационных шкал оценки риска у пациентов с острыми коронарными синдромами для улучшения подходов к вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий (шкалы GRACE, модифицированная информацией об активности ряда биомаркеров, PRECISE-DAPT и CRUSADE).

В статье профессора И.В. Самородской обсуждаются вопросы диагностики инфаркта миокарда 2 типа с использованием коронарографии. Эти вопросы поднимаются и в публикации главного кардиолога ХМАО-Югры И.А. Урванцевой, где обсуждается целесообразность для практикующего кардиолога и системы здравоохранения в целом выделения пациентов с «инфарктом миокарда 2 типа».

Главный редактор, академик РАН
Л.С. Барбараш



Организационные вопросы реабилитации и улучшения показателей приверженности у пациентов с острым коронарным синдромом детально рассмотрены в статьях, выполненных авторскими коллективами под руководством проф. А.А. Гарганеевой и главного кардиолога Красноярского края, доцента С.А. Устюгова в двух ключевых регионах Сибирского федерального округа – Томской области и Красноярском крае.

Сложным вопросам диагностики и лечения при развитии ортостатических гипотонических состояний посвящена статья, выполненная авторским коллективом из Красноярского медицинского университета (проф. М.М. Петрова), а проф. РАН Е.В. Григорьев с соавторами из Кемерово представили обновления в понимании патофизиологии формирования кардиогенного шока и инновации в его лечении, основанные на принципах усовершенствованной механической поддержки гемодинамики.

Наконец, в статьях профессора Д.В. Дуплякова и к.м.н. Ю.А. Аргуновой представлены литературные и оригинальные данные о метаболизме и динамике общепризнанного в кардиологии биологического маркера некроза миокарда – высокочувствительного тропонина. Следует отметить, что именно на основе серийного определения тропонина и использования критериев Четвертого универсального определения инфаркта миокарда должна быть основана диагностика инфаркта миокарда и его типов в реальной клинической практике. Такая связка кардиолога и специалиста лабораторной диагностики еще раз подчеркивает актуальность командного подхода в ведении пациентов с экстренной и неотложной кардиологической патологией.

Надеемся, что представленный номер журнала «КПССЗ» окажется интересным практикующим врачам всех специальностей (не только кардиологам), а также научным сотрудникам.



УДК 616.127

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-6-12

НЕОБХОДИМО ЛИ ВСЕМ ПАЦИЕНТАМ ВЫПОЛНЯТЬ КОРОНАРОАНГИОГРАФИЮ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА 1-ГО И 2-ГО ТИПА?

И.В. Самородская ✉

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва, Российская Федерация, 101990

Резюме

В дискуссионной статье рассмотрен вопрос о целесообразности проведения коронароангиографии (КАГ) всем пациентам для дифференциальной диагностики инфаркта миокарда 1-го и 2-го типа. С точки зрения оказания пациенту помощи – решение должно приниматься индивидуально с учетом соотношения пользы/риска. В основе обоснованного решения должен лежать принцип улучшения состояния пациента, облегчение симптомов заболевания, снижения риска смерти. В настоящее время недостаточно данных для точного определения каким именно пациентам проведение КАГ определено необходимо в качестве этапа решения вопроса о тактике ведения, поэтому требуется проведение дальнейших исследований. До получения надежных доказательств необходима согласованная позиция специалистов по обоснованию необходимости/целесообразности проведения КАГ в особых клинических ситуациях. Инвазивные исследования не должны выполняться ради уточнения диагноза с целью статистического учета и для исключения расхождения клинического и патологоанатомического диагноза.

Ключевые слова Острый коронарный синдром • Инфаркт миокарда • Коронароангиография

Поступила в редакцию: 09.07.19; поступила после доработки: 22.08.19; принята к печати: 14.09.19

SHOULD ALL PATIENTS UNDERGO CORONARY ANGIOGRAPHY FOR DIAGNOSING TYPE 1 AND 2 MYOCARDIAL INFARCTION?

I.V. Samorodskaya ✉

Federal State Institution “National Medical Research Center for Preventive Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Petroverigsky LN, bld. 10, Moscow, Russian Federation, 101990

Abstract

The article reports the feasibility of performing coronary angiography to all patients to diagnose type 1 and 2 MI. From the perspective of patient care, the decision should be individual and must be driven by the benefits and risks. The following underlying principles should be taken into account: improvement of a patient's condition, alleviation of pain, and mortality risk-minimization. However, additional researches are required to obtain new evidences on selecting the target patient group who should be referred to CAG for future decision making, therefore further research is required. A consensual opinion of specialists justifying the need and rational for CAG in specific clinical cases situations is necessary before obtaining reliable evidences. Invasive interventions should not be performed to verify diagnosis for statistical purposes or exclusion of the discrepancies between clinical and pathological anatomical diagnosis.

Keywords Acute coronary syndrome • Myocardial infarction • Coronary angiography

Received: 09.07.19; received in revised form: 22.08.19; accepted: принята к печати: 14.09.19

Список сокращений

ИМ – инфаркт миокарда	ОКС – острый коронарный синдром
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ЭКГ – электрокардиография
КАГ – коронароангиография	

Для корреспонденции: Самородская Ирина Владимировна, e-mail: samor2000@yandex.ru, тел. +7 (985) 224-60-50; адрес: 101990, Россия, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

Corresponding author: Samorodskaya Irina V., e-mail: samor2000@yandex.ru, phone: +7 (985) 224-60-50; address: Russian Federation, 101990, Moscow, 10, Petroverigsky LN

В актуальном 4-м Универсальном определении инфаркта миокарда (УОИМ) говорится о том, что «своевременно выполненная коронарная ангиография с обнаружением поврежденной бляшки и тромб в инфаркт-связанной артерии могут помочь отличить инфаркт миокарда (ИМ) 1-го типа от ИМ 2-го типа, однако результаты коронарной ангиографии (КАГ) не всегда являются заключительными, исследование не всегда показано или не всегда требуется для постановки диагноза ИМ 2-го типа [1, 2]. Согласно рекомендациям ESC (2018 г.) по тактике ведения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и подъемом сегмента ST указано, что реперфузионная терапия показана всем пациентам с симптомами ишемии длительностью ≤ 12 ч и персистирующим подъемом сегмента ST. В данной формулировке также не говорится, что КАГ, как часть реперфузионной терапии, показана всем пациентам с ОКС и подъемом сегмента ST (при этом четко указана длительность острой ишемии и элевации сегмента ST) [3]. Аналогичные формулировки применяются и в рекомендациях других стран (в том числе по тактике ведения пациентов с ОКС без подъема сегмента ST) – характеристика симптомов, время длительности болевого синдрома и учет рисков неблагоприятных событий [4, 5].

Несмотря на аккуратные формулировки, ни в европейских, ни в американских рекомендациях нет указаний на относительные или абсолютные противопоказания к КАГ или инвазивной стратегии ведения пациентов с ОКС. В рекомендациях Австралии и Новой Зеландии критерии более жесткие, чем в других рекомендациях (например, инвазивная стратегия при ОКС и подъемом сегмента ST показана пациентам без коморбидной патологии, которая лимитирует определяет выживаемость, а при ОКС без подъема сегмента ST показана только пациентам с высоким и очень высоким риском, за исключением ИМ 2-го типа) [6].

Вопрос о необходимости/целесообразности проведения КАГ с целью уточнения диагноза, проведения дифференциальной диагностики между ИМ 1-го и 2-го типа обсуждается в контексте краеугольного камня определения дальнейшей стратегии ведения пациента. С одной стороны, именно данные КАГ, согласно современным рекомендациям ведения больных с ОКС, особенно с подъемом сегмента ST, лежат в основе выбора тактики дальнейшего ведения пациента, и в первую очередь решения вопроса о реваскуляризации с помощью стентирования/ангиопластики или коронарного шунтирования. А с другой стороны, КАГ – инвазивная процедура, сопряженная с риском осложнений и неблагоприятными исходами вследствие развития таковых. Так,

согласно данным Silvain J. с соавт. (2018 г.), у пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST после инвазивной стратегии (КАГ и стентирование при необходимости) контраст-индуцированная нефропатия при использовании разных критериев этого определения развивается в 18,3%, 12,2%, 15,6% 10,5% случаев. И при наличии контраст-индуцированной нефропатии по классификации RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease) риск госпитальной смерти среди пациентов выше в 2,7 раза, а через год в 2,8 раза [7]. Частота осложнений, по данным ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS (2014 г.), при выполнении КАГ составляет 1,5 % (смерть, инсульт, инфаркт миокарда, кровотечение, инфекция, аллергические реакции, анафилактический шок, повреждения сосудов, контраст-индуцируемая нефропатия, аритмии, необходимость проведения экстренной реваскуляризации) [8].

Как часто выполняется коронароангиография при ОКС/ИМ 1-го и 2-го типа?

Согласно обзору Sandoval Y. и Thygesen K. (2017 г.), частота выполнения КАГ у пациентов с диагностированным ИМ 2-го типа варьирует от 7 до 50% [9]. В исследовании APACE (участвовали 12 клинических центров из 5 европейских стран) КАГ выполнялась в 85,0% при ИМ 1-го типа и 18,0% ИМ 2-го типа (по классификации ИМ 2012 г.) [10]. В Австралии (2014 г.) КАГ выполнялась в 95% при ИМ 1-го типа, (62% в последующем эндоваскулярная реваскуляризация) и 24% при ИМ 2-го типа (7% в последующем эндоваскулярная реваскуляризация) [11]. В Нидерландах при ОКС 65,1% женщин и 68,2% мужчинам выполняется КАГ для уточнения диагноза ИМ и решения вопроса о выборе стратегии [12]. В Швеции, согласно данным национального регистра ОКС, у 1/3 пациентов старше 70 лет применяется консервативная тактика ведения, без проведения КАГ [13]. Среди пациентов с ИМ, кардиогенным шоком и некардиальной органной недостаточностью, пролеченных в клинике Mayo, частота КАГ составила среди пациентов без органной недостаточности 70% (74,8 при подъеме сегмента ST и 25,2% без подъема сегмента ST) и 66% с органной недостаточностью (66,3 при подъеме сегмента ST и 34,7% без подъема сегмента ST) [14].

Таким образом, КАГ выполняется не 100% пациентам с ОКС и ИМ 1-го типа, а пациентам с ИМ 2-го типа – менее половины. Из этого следует, что в той клинической практике, которая описывается в англоязычных публикациях, КАГ не является основополагающим методом для дифференциальной диагностики и установления диагноза ИМ 2-го типа.

Все ли пациенты получают пользу от инвазивной стратегии (КАГ и реваскуляризация в случае необходимости)?

Последние 2 года появились публикации, авторы которых пытаются найти ответ на этот вопрос. Одна из причин поиска ответа – с каждым годом увеличивается доля пожилых пациентов, пациентов с мультиорганной недостаточностью, что сопряжено с более высоким риском смерти и использованием ресурсов системы здравоохранения. А с другой стороны, изменение критериев диагностики, выделение ИМ 2-го типа, острого и хронического повреждения миокарда, во многом с учетом результатов тропониновых тестов, ставят вопрос о необходимости КАГ в тех случаях, при которых ранее вопрос о целесообразности КАГ не поднимался.

Исследования на основании регистров, административных баз данных показали, что инвазивная стратегия при ОКС (выполнение КАГ с последующим решением вопроса о реваскуляризации на основе данных КАГ) с учетом возраста, мультиморбидной патологии сопряжена со снижением риска летального исхода и улучшением отдаленных результатов. Тем не менее в дискуссии авторы публикаций также задаются вопросом, насколько обоснована такая стратегия у пожилых пациентов с наличием тяжелой сочетанной патологии, при наличии состояния «хрупкости» (frailty), когнитивных нарушений, высокого риска кровотечений.

Gudny Stella Gudnadottir с соавт. на основании многофакторного анализа результатов лечения пациентов >70 лет с ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST) и наличием комплексных проблем со здоровьем считают, что необходимы рандомизированные исследования для решения вопроса, получают ли пациенты с высоким риском летального исхода и неблагоприятных событий пользу от инвазивной стратегии по сравнению с консервативным ведением [13]. Интересными являются результаты лечения пациентов старше 75 лет с ИМ подъемом сегмента ST и осложненного кардиогенным шоком в США. Начиная с 1999 г. отмечался стремительный рост частоты применения инвазивной стратегии (с 27% в 1999 г. до 56% в 2013 г.) среди этой категории пациентов с одновременным почти столь же впечатляющим снижением летальности (с 64 % до 46%) [15]. Однако начиная с 2009 г. снижение смертности прекратилось, а в 2011 и 2013 гг. отмечался некоторый ее рост госпитальной смертности несмотря на некоторое увеличение частоты инвазивной стратегии до 2012 г., в 2013 г. тенденция к росту инвазивной стратегии не отмечена. Авторы приходят к выводу, что применение инвазивной стратегии у пожилых пациентов с ИМ и кардиогенным шоком способствует снижению смертности с учетом мультиморбидной патологии, и сам по себе возраст не является основанием для отказа от инвазивной стратегии. В то же

время в качестве абсолютных противопоказаний к такой тактике ведения указывают активное кровотечение, тяжелые нейрокогнитивные нарушения и очень ограниченная ожидаемая продолжительность жизни, обусловленная конечной стадией имеющейся патологии.

Пациент-ориентированный подход к проведению КГФ

Sandoval Y., Jaffe A.S. предложили свою концептуальную модель помощи при ИМ 2-го типа, основанную на фенотипе [16]. Основные принципы, которые авторы предлагают использовать в настоящее время: 1) если есть клинические данные в пользу ИМ 1-го типа (соответствующая клиническая симптоматика в сочетании с подъемом сегмента ST), пациента следует вести в соответствии с рекомендациями, относящимися к ОКС с подъемом сегмента ST (то есть при наличии показаний выполнять экстренную КАГ); 2) если есть клинические подозрения на ИМ 2-го типа, то следует помнить о том, что польза инвазивной стратегии точно не определена и решение следует принимать индивидуально на основании рассматриваемых фенотипов/сценариев. Причины такого подхода, по мнению авторов, в том, что, во-первых, КАГ не является методом, обладающим 100% чувствительностью и специфичностью для установления типа ИМ, во-вторых, в отсутствии доказательств пользы инвазивной стратегии для дифференциальной диагностики, поскольку ее рутинное применение может оказать вред, сопоставимый или больший, чем польза. В статье авторы приводят несколько примеров такого подхода. Примеры 1–4 авторы относят к «некоронарному фенотипу», а пример 5 – к «коронарному фенотипу».

Пример 1. Пожилой пациент с несколькими тяжелыми коморбидными заболеваниями (хроническая болезнь почек ХБП, хроническая обструктивная болезнь легких и т.д.) с или без ИБС, поступивший с острым желудочно-кишечным кровотечением, анемией в критическом состоянии, которое привело/способствовало вторичной ишемии миокарда (на ЭКГ регистрируются изменения сегмента ST-T, выявляется увеличение уровня сТn). Рекомендуются в первую очередь стабилизировать состояния, которые привели к вторичной ишемии миокарда. После того как состояние стабилизировано у пациентов с высоким риском коронарной ишемии (например, выраженные изменения ST-T-волны, сТn, значительная новая аномалия движения стенок левого желудочка при визуализации), после тщательной оценки риска/пользы целесообразно провести КАГ и принимать дальнейшее решение о необходимости выбора более агрессивной стратегии.

Пример 2. Пожилые пациенты с менее выраженной коморбидной патологией без критического

состояния. У пациента может быть в анамнезе подтвержденная ИБС или подозрение ИБС и госпитализация (или ухудшение состояния в стационаре) обусловлена пароксизмом фибрилляции предсердий и высокой частотой желудочковых сокращений изменениями ЭКГ на фоне обострения хронического заболевания, при лабораторном исследовании выявляется увеличение сТн, которые можно расценивать как ИМ 2-го типа. Можно предполагать удовлетворительный прогноз, особенно если ухудшение состояния можно легко купировать. В этой ситуации авторы публикации рекомендуют коррекцию/контроль состояния/заболевания, которое привело к вторичной ишемии миокарда. Если ИБС была установлена ранее, рекомендуется назначить аспирин, статины. Если ИБС ранее пациенту не была установлена, но ее нельзя исключить, рекомендуется (при наличии индивидуальных показаний) провести стратификацию риска сердечно-сосудистых событий. Точная роль реваскуляризации не определена, поэтому для оценки необходимости инвазивной стратегии рекомендуется учитывать весь комплекс симптомов для каждого пациента индивидуально.

Пример 3. Пожилые пациенты с предположительным диагнозом ИМ 2-го типа (дискомфорт в грудной клетке на фоне гипертонического криза, требующего внутривенной антигипертензивной терапии в сочетании с увеличением сТн), но без доказательств наличия обструктивной ИБС. Рекомендуется коррекция/контроль состояния/заболевания, приводящего к вторичной ишемии миокарда. Проводить меры первичной профилактики ИБС.

Пример 4. Молодой пациент обращается за медицинской помощью на фоне длительного эпизода наджелудочковой тахикардии, с отсутствием известной ИБС или без подозрений на наличие ИБС, без коморбидности или с минимальной коморбидностью. На ЭКГ имеются изменения (например, смещение ниже изолинии сегмента ST или отрицательный зубец Т), в крови определяется повышенный уровень сТн. Хороший прогноз. В большинстве случаев требуется только коррекция состояний, которые привели к ишемии миокарда. Возможно проведение риск-стратификации коронарных ишемических событий.

Пример 5. Есть определенные доказательства острой миокардиальной ишемии, в большинстве случаев это проявляется, как ИМ с подъемом сегмента ST. У пациента кроме диагноза ИМ 1-го типа возможны спонтанная диссекция сосуда, коронарная эмболия, спазм, эндотелиальная дисфункция. В большинстве случаев для подтверждения диагноза потребуются инвазивная КГФ. Может потребоваться внутрикоронарная визуализация и/или фракционный резерв кровотока для подтверждения или исключения диагнозов. Рекомендуется индивидуальный подход с учетом каждой этиологии.

Как предполагают авторы, на ряд вопросов должно ответить рандомизированное исследование АСТ-2 (Appropriateness of coronary investigation in myocardial injury and type 2 myocardial infarction), цель которого – оценить влияние раннего инвазивного исследования и последующего лечения при ИМ 2-го типа на смертность от всех причин в течение 2 лет. В РКИ будут включены 1500 пациентов с подозрением на ИМ 2-го типа при наличии коморбидной патологии, свидетельствующей в пользу не-коронарного генеза ОКС, и 300 пациентов с подозрением на повреждение миокарда. Пациенты будут рандомизированы на группу 1 (выполнение КАГ или КТ ангиография – согласно местным предпочтениям с последующей КАГ по усмотрению врача в течение 5 дней рандомизации. Обязательное условие – стабилизация состояния пациента является приоритетом над КАГ) и группу 2 (консервативная тактика ведения с или без функционального стресс-нагрузочного тестирования с помощью ЭКГ или визуализирующих методов по усмотрению врача) [17].

Однако в обзорной статье Lattuca В. с соавторами (университет Сорбонна, Франция) представляют свое мнение по тактике ведения пожилых пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST вне зависимости от того, является ли ИМ 1-го или 2-го типа [18]. Авторы отмечают, что большинство рандомизированных исследований по оценке терапевтических стратегий ведения ОКС исключало пациентов пожилого возраста. В рекомендациях ESC указано, что лечение пожилых пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST не должно отличаться от более молодых пациентов. Тем не менее, пожилые пациенты во всех странах реже получают инвазивную стратегию или сильные антитромботические препараты по сравнению с более молодыми пациентами, одновременно у них регистрируется более высокий риск смерти. Именно поэтому авторы предлагают ориентированный на пациента подход к терапевтическому решению, что должно основываться на таких особенностях пациента, как (1) состояние хрупкости (frailty), выраженности функциональных или когнитивных нарушений, (2) баланса между рисками кровотечения и ишемического события.

В литературе не первый год обсуждается проблема, что некоторые «пациенты могут быть слишком больны, чтобы выдержать лечение» (too Sick to benefit), и именно поэтому надо тщательно взвешивать пользу и риск от лечения [19, 20].

Заключение

Таким образом, с точки зрения научных исследований – в настоящее время всем пациентам с целью дифференциальной диагностики ИМ 1-го и 2-го типа следует выполнять КАГ (для получения доказательств и дальнейшего обоснования тактики)

ведения пациентов с различными особенностями клинической картины. Такое исследование должно быть оформлено по всем правилам Качественной Клинической Практики.

В то же время с точки зрения оказания пациенту помощи – нет. Решение должно приниматься индивидуально с учетом пользы и риска, что, безусловно, очень непросто (проще работать «по стандарту», по «шаблону» – смещение сегмента ST + повышенный уровень тропонинов = КАГ, чем каждый раз думать, принесет ли это пользу пациенту, не будет ли исследование бесполезным, не нанесет ли вред). И тем не менее, в основе оказания помощи должен лежать принцип улучшения состояния пациента, облегчение страданий, снижение риска смерти, а не обследование ради обследования. КАГ – инвазивная процедура, и сама по себе может

ухудшить состояние пациента и привести к неблагоприятным последствиям, поэтому она должна выполняться только в том случае, когда ее выполнение и последующая реваскуляризация в случае необходимости с высокой степенью вероятности улучшат состояние пациента и прогноз для жизни. Инвазивные вмешательства не должны выполняться ради диагноза / статистического учета / не расхождения диагноза с патологоанатомами.

Конфликт интересов

И.В. Самородская входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ.

Финансирование

Автор заявляет об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Самородская Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории демографических аспектов здоровья населения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Author Information Form

Samorodskaya Irina V., PhD, Professor, Head of the Laboratory for Demographic Aspects of Population Health, «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). Российский кардиологический журнал. 2019;(3):107-138. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Glob Heart*. 2018 Dec;13(4):305-338. doi: 10.1016/j.heart.2018.08.004.
3. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2018 Aug 25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
4. Writing Group, Manesh R. Patel, John H. Calhoon, Gregory J. Dehmer, James Aaron Grantham, Thomas M. Maddox, David J. Maron and Peter K. Smith ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Acute Coronary Syndromes A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society of Thoracic Surgeons Coronary Revascularization. *J Nucl Cardiol*. 2017 Apr;24(2):439-463. doi: 10.1007/s12350-017-0780-8.
5. Miller TD. Comparison of the AHA/ACC vs ESC

- guidelines for management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: Are the differences clinically different? *J Nucl Cardiol*. 2018 Jun;25(3):777-779. doi: 10.1007/s12350-018-1219-6. Epub 2018 Feb 7.
6. Chew DP, Scott IA, Cullen L, French JK, Briffa TG, Tideman PA, Woodruffe S, Kerr A, Branagan M, Aylward PE; NHFA/CSANZ ACS Guideline 2016 Executive Working Group. National Heart Foundation of Australia & Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes 2016. *Heart Lung Circ*. 2016 Sep;25(9):895-951. doi: 10.1016/j.hlc.2016.06.789.
7. Silvain J, Nguyen LS, Spagnoli V, Kerneis M, Guedeney P, Vignolles N, Cosker K, Barthelemy O, Le Feuvre C, Helft G, Collet JP, Montalescot GL. Contrast-induced acute kidney injury and mortality in ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018;104(9):767-72. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311975.
8. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, Fonarow GC, Lange RA, Levine GN, Maddox TM, Naidu SS, Ohman EM, Smith PK. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2014 Nov 4;130(19):1749-67. doi: 10.1161/CIR.0000000000000095
9. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. *Clin Chem*. 2017;63:101-7. doi: 10.1373/clinchem.2016.255521.
10. APACE Investigators. Effect of Definition on Incidence and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction. *Am Coll Cardiol* 2017;70:1558-68. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.774.
11. Etaher A, Gibbs OJ, Saad YM, Frost S, Nguyen TL, Ferguson I, Juergens CP, Chew D, French JK. Type-II myocardial infarction and chronic myocardial injury rates,

invasive management, and 4-year mortality among consecutive patients undergoing high-sensitivity troponin T testing in the emergency department. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019 May 20. pii: qcz019. doi: 10.1093/ehjqcco/qcz019.

12. Ten Haaf ME, Bax M, Ten Berg JM, Brouwer J, Van't Hof AW, van der Schaaf RJ, Stella PR, Tjon Joe Gin RM, Tonino PA, de Vries AG, Zijlstra F, Boersma E, Appelman Y. Sex differences in characteristics and outcome in acute coronary syndrome patients in the Netherlands. *Neth Heart J*. 2019 May;27(5):263-271. doi: 10.1007/s12471-019-1271-0.

13. Gudnadottir GS, James SK, Andersen K, Lagerqvist B, Thrainsdottir IS, Ravn-Fischer A, Varenhorst C, Gudnason T. Outcomes after STEMI in old multimorbid patients with complex health needs and the effect of invasive management. *Am Heart J* 2019;211:11-21. doi: 10.1016/j.ahj.2019.01.008.

14. Vallabhajosyula S, Dunlay SM, Prasad A, Kashani K, Sakhuja A, Gersh BJ, Jaffe AS, Holmes DR Jr, Barsness GW. Acute Noncardiac Organ Failure in Acute Myocardial Infarction With Cardiogenic Shock. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 16;73(14):1781-1791. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.053.

15. Damluji AA, Bandeen-Roche K, Berkower C, Boyd CM, Al-Damluji MS, Cohen MG, Forman DE, Chaudhary R, Gerstenblith G, Walston JD, Resar JR, Moscucci M. Percutaneous Coronary Intervention in Older Patients With

ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 23;73(15):1890-1900. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.055

16. Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 16;73(14):1846-1860. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.018

17. Lambrikis K, French JK, Scott IA, Briffa T, Brieger D, Farkouh ME, White H, Chuang AM, Tiver K, Quinn S, Kaambwa B, Horsfall M, Morton E, Chew DP. The appropriateness of coronary investigation in myocardial injury and type 2 myocardial infarction (ACT-2): A randomized trial design. *Am Heart J*. 2019 Feb;208:11-20. doi: 10.1016/j.ahj.2018.09.016.

18. Lattuca B, Kerneis M, Zeitouni M, Cayla G, Guedeney P, Collet JP, Montalescot G, Silvain J. Elderly Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Patient-Centered Approach. *Drugs Aging*. 2019 Jun;36(6):531-539. doi: 10.1007/s40266-019-00663-y.

19. Shavadia JS, Chen AY, Fanaroff AC, de Lemos JA, Kontos MC, Wang TY. Intensive Care Utilization in Stable Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Rapid Reperfusion. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Apr 22;12(8):709-717. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.055

20. Courtwright A. "Who Is 'Too Sick to benefit'?" The Hastings Center report. 2012; 4: 41-47. doi: 10.1002/hast.51.

REFERENCES

1. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(3):107-138. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138). (In Russian)

2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Glob Heart*. 2018 Dec;13(4):305-338. doi: 10.1016/j.gheart.2018.08.004.

3. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2018 Aug 25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394

4. Writing Group, Manesh R. Patel, John H. Calhoon, Gregory J. Dehmer, James Aaron Grantham, Thomas M. Maddox, David J. Maron and Peter K. Smith ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Acute Coronary Syndromes A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society of Thoracic Surgeons Coronary Revascularization. *J Nucl Cardiol*. 2017 Apr;24(2):439-463. doi: 10.1007/s12350-017-0780-8.

5. Miller TD. Comparison of the AHA/ACC vs ESC guidelines for management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: Are the differences clinically different? *J Nucl Cardiol*. 2018 Jun;25(3):777-779. doi: 10.1007/s12350-018-1219-6. Epub 2018 Feb 7.

6. Chew DP, Scott IA, Cullen L, French JK, Briffa TG, Tideman PA, Woodruffe S, Kerr A, Branagan M, Aylward PE; NHFA/CSANZ ACS Guideline 2016 Executive Working Group; National Heart Foundation of Australia & Cardiac Society of

Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes 2016. *Heart Lung Circ*. 2016 Sep;25(9):895-951. doi: 10.1016/j.hlc.2016.06.789.

7. Silvain J, Nguyen LS, Spagnoli V, Kerneis M, Guedeney P, Vignolles N, Cosker K, Barthelemy O, Le Feuvre C, Helft G, Collet JP, Montalescot G. Contrast-induced acute kidney injury and mortality in ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018;104(9):767-72. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311975.

8. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, Fonarow GC, Lange RA, Levine GN, Maddox TM, Naidu SS, Ohman EM, Smith PK. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2014 Nov 4;130(19):1749-67. doi: 10.1161/CIR.0000000000000095

9. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. *Clin Chem*. 2017;63:101-7. doi: 10.1373/clinchem.2016.255521.

10. APACE Investigators. Effect of Definition on Incidence and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction. *Am Coll Cardiol*. 2017;70:1558-68. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.774.

11. Etaher A, Gibbs OJ, Saad YM, Frost S, Nguyen TL, Ferguson I, Juergens CP, Chew D, French JK. Type-II myocardial infarction and chronic myocardial injury rates, invasive management, and 4-year mortality among consecutive patients undergoing high-sensitivity troponin T testing in the emergency department. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019 May 20. pii: qcz019. doi: 10.1093/ehjqcco/qcz019.

12. Ten Haaf ME, Bax M, Ten Berg JM, Brouwer J, Van't Hof AW, van der Schaaf RJ, Stella PR, Tjon Joe Gin RM, Tonino PA, de Vries AG, Zijlstra F, Boersma E, Appelman Y. Sex differences in characteristics and outcome in acute coronary syndrome patients in the Netherlands. *Neth Heart J*. 2019 May;27(5):263-271. doi: 10.1007/s12471-019-1271-0.

13. Gudnadottir GS, James SK, Andersen K, Lagerqvist B, Thrainsdottir IS, Ravn-Fischer A, Varenhorst C, Gudnason T. Outcomes after STEMI in old multimorbid patients with complex health needs and the effect of invasive management. *Am Heart J* 2019;211:11-21. doi: 10.1016/j.ahj.2019.01.008.

14. Vallabhajosyula S, Dunlay SM, Prasad A, Kashani K, Sakhuja A, Gersh BJ, Jaffe AS, Holmes DR Jr, Barsness GW Acute Noncardiac Organ Failure in Acute Myocardial Infarction With Cardiogenic Shock. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 16;73(14):1781-1791. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.053.
15. Damluji AA, Bandeen-Roche K, Berkower C, Boyd CM, Al-Damluji MS, Cohen MG6, Forman DE, Chaudhary R, Gerstenblith G, Walston JD, Resar JR, Moscucci M9. Percutaneous Coronary Intervention in Older Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 23;73(15):1890-1900. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.055
16. Sandoval Y, Jaffe AS. . Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 16;73(14):1846-1860. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.018
17. Lambrakis K, French JK, Scott IA, Briffa T, Brieger D, Farkouh ME, White H, Chuang AM, Tiver K, Quinn S, Kaambwa B, Horsfall M, Morton E, Chew DP. The appropriateness of coronary investigation in myocardial injury and type 2 myocardial infarction (ACT-2): A randomized trial design. *Am Heart J*. 2019 Feb;208:11-20. doi: 10.1016/j.ahj.2018.09.016.
18. Lattuca B,, Kerneis M, Zeitouni M, Cayla G, Guedeney P, Collet JP, Montalescot G, Silvain J. Elderly Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Patient-Centered Approach. *Drugs Aging*. 2019 Jun;36(6):531-539. doi: 10.1007/s40266-019-00663-y.
19. Shavadia JS, Chen AY, Fanaroff AC, de Lemos JA, Kontos MC, Wang TY. Intensive Care Utilization in Stable Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Rapid Reperfusion. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Apr 22;12(8):709-717. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.055
20. Courtwright A. "Who Is 'Too Sick to benefit'?" The Hastings Center report. 2012; 4: 41-47. doi: 10.1002/hast.51.

Для цитирования: И.В. Самородская. Необходимо ли всем пациентам выполнять коронароангиографию для дифференциальной диагностики инфаркта миокарда 1-го и 2-го типа? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4): 6-12. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-6-12

To cite: I.V. Samorodskaya. Should all patients undergo coronary angiography for diagnosing type 1 and 2 myocardial infarction? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (4): 6-12. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-6-12



УДК 616.127-005.8

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-13-15

«НУЖНО ЛИ ЗНАТЬ ОБ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА 2 ТИПА ПРАКТИКУЮЩЕМУ КАРДИОЛОГУ?» (МНЕНИЕ КАРДИОЛОГОВ ЮГРЫ)

И.А. Урванцева^{1,2} ✉, А.С. Воробьев¹, Р.Р. Сулейманов^{1,2}, Л.В. Коваленко¹

¹Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», пр. Ленина, 1, Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Российская Федерация, 628412; ²Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», пр. Ленина, 69/1, Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Российская Федерация, 628400

“SHOULD PRACTICING CARDIOLOGISTS KNOW ABOUT TYPE 2 MYOCARDIAL INFARCTION?” (OPINION STATEMENT OF THE UGRA CARDIOLOGISTS)

I.A. Urvantseva^{1,2} ✉, A.S. Vorobiev¹, R.R. Suleymanov^{1,2}, L.V. Kovalenko¹

¹Budget Institution of Higher Education of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug - Ugra “Surgut State University”, 1 Lenin Ave., Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra, Russian Federation, 628412; ²Budgetary Institution of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra “District Cardiology Dispensary” of the Center for Diagnosis and Cardiovascular Surgery”, 69/1 Lenin Ave., Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra, Russian Federation, 628400

DEBATABLE
LETTER

В последнее время в кардиологическом сообществе России обсуждается актуальность и научно-практическая значимость выделения типов инфаркта миокарда (ИМ). Обусловлено это, с одной стороны, тем, что смертность от ИМ в Российской Федерации почти в 2 раза превышает аналогичный показатель в странах Европы (13,2% против 6,7%). Так, ежегодно от ИМ в России умирают более 50 тыс. человек, из них 16,9% – лица трудоспособного возраста [1]. Именно поэтому все, что способствует оптимизации лечебно-диагностической помощи пациентам с ИМ, является актуальным и значимым для практического здравоохранения [2]. С другой стороны, активное обсуждение диагностических подходов и методов выявления ИМ было обусловлено выходом 4-го Универсального определения ИМ в августе 2018 г. [3].

Принципиальным является разделение ИМ на два типа: 1-й и 2-й. Так, ИМ 1-го типа ассоциируется с наличием «деструкции» атеросклеротической бляшки (разрыв или эрозия бляшки) и развитием коронарного тромбоза (атеротромбоза). Подчеркнуто, что для ИМ 1-го типа главным критерием является наличие атеротромбоза коронарных артерий по данным коронароангиографии (КАГ) или при аутопсии. ИМ 2-го типа развивается в результате дисбаланса между высокой потребностью миокарда в кислороде и недостаточной его доставкой вследствие сосудистых или экстракардиальных причин. Этот тип ИМ не связан с острым коронарным атеротромбозом. Причиной для ИМ 2-го типа могут быть: хроническая ишемическая болезнь

сердца (ИБС) с многососудистым стенозирующим атеросклерозом, особенно у лиц пожилого и старческого возраста; тяжелая анемия (гемическая и тканевая гипоксия); тяжелые расстройства гемодинамики на фоне выраженных тахи- и брадиаритмий; длительная гипотония или гипертонический криз; острая дыхательная недостаточность; диссекция коронарных артерий; выраженный и продолжительный коронароспазм и т.д. Именно вследствие такого разнообразия этиологических причин для развития ИМ 2-го типа уверенно говорить об экстраполировании на пациентов с ИМ 2-го типа методов и технологий медикаментозной терапии, улучшающих прогноз при ИМ 1-го типа, невозможно. Не существует ни одного рандомизированного клинического исследования, ставившего целью показать эффективность и безопасность того или иного подхода к лечению, хорошо зарекомендовавшего себя у пациентов с ИМ 1-го типа. Поэтому в настоящее время подходы к лечению пациентов с ИМ 2-го типа носят сугубо экспертные уровни доказательности. Единственной группой препаратов, обладающей доказанными противовоспалительными и улучшающими прогноз эффектами, являются статины. По всей видимости, статины имеют приоритетные позиции при назначении у пациентов с ИМ 2-го типа.

Более того, в связи с тем, что независимо от того, на фоне какого предсуществующего состояния развился ИМ, прогноз у пациента будет лимитирован фактом свершившегося некроза миокарда, его величиной, а также активностью системных

Для корреспонденции: Воробьев Антон Сергеевич, e-mail: a.s.vorobyov@gmail.com; адрес: 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1

Corresponding author: Vorobiev Anton S., e-mail: a.s.vorobyov@gmail.com; address: Russian Federation, 628412, Surgut, 1, Lenin Ave.

воспалительных реакций. Известно, что высокие значения С-реактивного протеина, ряда провоспалительных цитокинов, факторов адгезии, независимо от генеза этих реакций, приводят к развитию миокардиальной, почечной, когнитивной дисфункций и характеризуются индукцией атерогенеза [4]. То есть проблема ИМ 2-го типа заключается в том, что, несмотря на отсутствие атеротромбоза как причины развития ИМ, прогноз у этих пациентов может быть хуже, чем у больных с ИМ 1-го типа за счет сравнимой активности системного воспалительного ответа на фоне некроза миокарда и тяжелой предсуществующей мультиморбидности, которая и привела к развитию ИМ 2-го типа.

Еще одной проблемой, связанной с ИМ 2-го типа, является его редкое выявление в реальной клинической практике. Дело в том, что для того, чтобы исключить полностью ИМ 1-го типа у пациента, требуется проведение КАГ или аутопсии с хорошей макроскопической разрешающей способностью по детекции признаков интракоронарного тромбоза. При этом регистры ОКС (как общероссийские, так и региональные), подчеркивают недостаточную частоту проведения КАГ у пациентов с ОКС, особенно при ОКС без элевации сегмента ST [5, 6]. И эта проблема также лимитирует возможности для достоверного определения частоты ИМ 2-го типа в популяции больных ИМ в России. В силу обозначенных и пока неразрешимых проблем, связанных с ИМ 2-го типа в нашей стране, хотелось бы представить рабочие варианты их решения.

Первое. В связи с тем, что в условиях реальной клинической практики лечения пациентов с ИМ в нашей стране мы фактически не представляем, сколько из них больных с ИМ 2-го типа, потребность в организации постоянно действующих региональных регистров ОКС или ИМ с максималь-

но инвазивными подходами к ведению пациентов является крайне актуальной и ее разрешить нужно в ближайшее время. Фактически это означает, что ни один пациент с подтвержденным ИМ не должен покидать стен стационара без визуализации коронарного русла с определением типа ИМ.

Второе. Необходимо более жестко подходить к оформлению диагноза ИМ с учетом данных лабораторных и инструментальных исследований и не выставлять в основной диагноз ИБС, если ИМ развился не на фоне пораженных атеросклерозом коронарных артерий. Решение о снятии диагноза ИБС должно приниматься коллегиально, врачебной комиссией, равно как и назначение медикаментозной терапии пациенту с установленным 2-м типом ИМ.

Третье. Регистр ИМ должен стать инструментом оценки и управления помощью у пациентов с острой коронарной катастрофой не только на стационарном этапе, но и на поликлиническом. Только таким образом можно оценить прогноз пациентов с разными типами ИМ, а также эффективность назначенного коллегиально лечения.

Четвертое. В рамках нескольких региональных регистров необходимо проведение межрегионального исследования, которое бы оценивало значимость мультиморбидности и биомаркеров в прогнозировании течения ИМ 2-го типа и позволило бы выявить возможные региональные особенности этого типа ИМ.

Заключение

Широкое вовлечение кардиологической общест-венности России в обсуждение проблемы ИМ 2-го типа может стать хорошим поводом и возможностью для оптимизации всех подходов к ведению пациентов с инфарктами миокарда в нашей стране.

Информация об авторах

Урванцева Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, главный врач бюджетного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», заведующая кафедрой кардиологии медицинского института бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Российская Федерация;

Воробьев Антон Сергеевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-образовательного центра, доцент кафедры кардиологии медицинского института бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Российская Федерация;

Сулейманов Рафаэль Ринатович, заместитель главного врача по поликлинической работе бюджетного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», аспирант кафедры кардиологии медицинского института бюджетного учреждения высшего

Author Information Form

Urvantseva Irina A., PhD, Medical Director of the Budgetary Institution of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra “District Cardiology Dispensary” of the Center for Diagnosis and Cardiovascular Surgery”, Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra, Russian Federation; Chairperson of the Cardiology Department, Budget Institution of Higher Education of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra “Surgut State University”, Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra, Russian Federation;

Vorobiev Anton S., PhD, leading researcher at the research and education center, Associate Professor at the Cardiology Department, Budget Institution of Higher Education of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra “Surgut State University”, Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra, Russian Federation;

Suleymanov Rafael R., Deputy Medical Director at the Budgetary Institution of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug - Ugra “District Cardiology Dispensary” of the Center for Diagnosis and Cardiovascular Surgery”, Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra, Russian Federation; PhD student at the Cardiology Department, Budget Institution

образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Российская Федерация;

Коваленко Людмила Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, директор медицинского института, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Российская Федерация.

of Higher Education of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra “Surgut State University”, Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra, Russian Federation;

Kovalenko Ludmila V., PhD, Professor, Director, Chairperson of the Department of Pathophysiology and General Pathology, Budget Institution of Higher Education of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug - Ugra “Surgut State University”, Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug - Ugra, Russian Federation.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011;7(2):158-166. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-2-158-166>.
2. Кожокар К.Г., Урванцева И.А., Николаев К.Ю. Влияние психосоциальных факторов на развитие ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(3):58-62.
3. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) European Heart Journal, ehy462, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.
4. Зыков М.В., Кашталап В.В., Зыкова Д.С. и др. Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения. Сибирский медицинский журнал.

2011;4(1):41-46.

5. Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «Рекорд-3»). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016; 2: 75-82.

6. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Быкова И.С. и др. Особенности клинического течения и стационарного этапа лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от пола (по данным российского регистра острого коронарного синдрома “Рекорд-3”). Российский кардиологический журнал. 2017;6(146):122-131.

REFERENCES

1. Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Koltunov I.E., Oganov R.G. Socio-economic damage by acute coronary syndrome in Russian Federation. Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii. 2011;7(2):158-166. (In Russian)
2. Kozhokar K.G., Urvantseva I.A., Nikolaev K.Yu. The impact of psychosocial factors on the development of coronary heart disease and acute coronary syndrome. Cardiovascular therapy and prevention. 2016;15(3):58-62 (In Russian)
3. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) European Heart Journal, ehy462, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.
4. Zikov M.V., Kashtalap V.V., Zykova D.S. et al. Prediction of complications of myocardial infarction during one year of observation. Siberian Medical Journal. 2011;4 (1):41-46. (In

Russian)

5. Ehrlich A.D., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Gratsiansky N.A. on behalf of all participants of the RECORD-3 registry. Compliance with clinical practice guidelines for non ST-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (RECORD-3 Registry data) Complex issues of cardiovascular diseases. 2016; 2: 75-82. (In Russian)

6. Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Bykova I.S. et al. Clinical course and inpatient stage of treatment of patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation depending on gender (according to the Russian register of acute coronary syndrome “Record-3”). Russian Journal of Cardiology. 2017;6 (146):122-131 (In Russian)

Для цитирования: И.А. Урванцева, А.С. Воробьев, Р.Р. Сулейманов, Л.В. Коваленко. «Нужно ли знать об инфаркте миокарда 2 типа практикующему кардиологу?» (Мнение кардиологов Югры). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4): 13-15. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-13-15

To cite: I.A. Urvantseva, A.S. Vorobiev, R.R. Suleymanov, L.V. Kovalenko. “Should practicing cardiologists know about type 2 myocardial infarction?” (Opinion statement of the Ugra cardiologists). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (4): 13-15. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-13-15



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-16-25

СНИЖЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА КАК НЕИНВАЗИВНЫЙ ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Т.А. Атабеков ✉, Р.Е. Баталов, С.Н. Криволапов, М.С. Хлынин, С.В. Попов

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

Основные положения

• Имплантация кардиовертера-дефибриллятора является самым эффективным методом профилактики внезапной сердечной смерти. Однако, по данным исследований, в течение 5-летнего периода после имплантации КД, только у 25% пациентов срабатывают устройства. В связи с этим, актуальным является поиск неинвазивных методов диагностики для выявления пациентов с высоким риском развития желудочковых тахикардий.

Цель	Изучить возможность использования результатов оценки вариабельности сердечного ритма в качестве предиктора желудочковых тахикардий (ЖТА) у пациентов с ишемической болезнью сердца.
Материалы и методы	В исследование включен 51 пациент (средний возраст – 65,4±8,4 лет), из них 41 мужчина (80,3%), с ишемической болезнью сердца (ИБС) и показаниями для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (КД). Оценивали и сравнивали показатели теста 6-минутной ходьбы, эхокардиографии, холтеровского мониторирования электрокардиограммы с анализом вариабельности сердечного ритма (ВСР) между группами. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0, StatSoft (USA) и MedCalc statistical software (USA).
Результаты	Первую группу составили 43 (84,3%) пациента, у которых за 18 месяцев наблюдения были документированы пароксизмы ЖТА. Вторую группу – 8 (15,7%) пациентов, у которых не было документировано пароксизмов ЖТА. Однофакторный ROC-анализ выявил, что при снижении среднего интервала NN менее 1130 мс ($p = 0,0282$), квадратного корня из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами менее 18 мс ($p = 0,0037$) и высокочастотного спектрального компонента менее 770 мс ($p = 0,0001$) развивались пароксизмы ЖТА. Многофакторный ROC-анализ продемонстрировал, что конечно-диастолический индекс ($p = 0,0185$) и стандартное отклонение NN-интервалов ($p = 0,0370$) являются независимыми предикторами развития ЖТА. Расчет предсказательной вероятности развития ЖТА по данной прогностической модели выявил, что при увеличении коэффициента вероятности более 0,5613 у пациентов с ИБС чаще развивались пароксизмы ЖТА ($AUC = 0,890$; $p = 0,0001$).
Заключение	Снижение показателей ВСР может служить предиктором развития ЖТА у пациентов с ИБС. Совместное использование показателей ВСР и эхокардиографии позволяет эффективно идентифицировать группу пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти.
Ключевые слова	Кардиовертер-дефибриллятор • Внезапная сердечная смерть • Желудочковые тахикардии • Вариабельность сердечного ритма

Поступила в редакцию: 09.09.19; поступила после доработки: 04.10.19; принята к печати: 15.11.19

HEART RATE VARIABILITY REDUCTION AS A NON-IVASIVE PREDICTOR OF VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Т.А. Atabekov ✉, R.E. Batalov, S.N. Krivolapov, M.S. Khlynin, S.V. Popov

Для корреспонденции: Атабеков Тариель Абдилазимович, e-mail: kgma1011@mail.ru; адрес: 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, 111а

Corresponding author: Atabekov Tariel A., e-mail: kgma1011@mail.ru; adress: Russian Federation, 634012, Tomsk, 111a, Kievskaya St.

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

Highlights

- The implantation of cardioverter-defibrillator is the most effective method for preventing sudden cardiac death. However, almost 25% patients have normally functioning CD at the 5-years follow-up. This has necessitated the search for new non-invasive diagnostic methods for detecting patients at high risk of ventricular tachyarrhythmias.

Aim	To evaluate whether the estimated heart rate variability may be used as a predictor for ventricular arrhythmias (VTA) in patients with coronary artery disease.
Methods	51 patients (mean age of 65.4±8.4 year; 41 male patients (80,3%)) with coronary artery disease (CAD) and indications for cardioverter-defibrillator (ICD) implantation were included to the study. The 6-minute walk distance, echocardiography, heart rate variability (HRV) were assessed and compared between the groups. The statistical analysis was performed using the Statistica 10.0, StatSoft (USA) and MedCalc statistical software (USA).
Results	43 (84.3%) patients with VTA within the 18-months follow-up were assigned to Group 1, and 8 (15.7%) patients without VTA during the 18-month follow-up were assigned to Group 2. The univariate ROC-analysis showed that a reduction in the average NN interval less than 1130 ms ($p = 0.0282$), root mean square of successive differences less than 18 ms ($p = 0.0037$) and high frequency spectral component less than 770 ms ($p = 0.0001$) contributed to the onset of VTA. Multivariate ROC-analysis demonstrated that the end-diastolic index ($p = 0.0185$) and standard deviation of NN interval ($p = 0.0370$) were independent predictors of VTA. An increase of the VTA predictive index (calculated according to the presented predictive model) by >0.5613 suggested the onset of VTA (AUC = 0.927; $p = 0.0001$).
Conclusion	Reduced HRV may be a non-invasive VTA predictor in patients with CAD. The combined use of echocardiography and HRV analysis allows identifying a group of patients with high risk of sudden cardiac death.
Keywords	Implantable cardioverter-defibrillator • Sudden cardiac death • Ventricular tachyarrhythmias • Heart rate variability

Received: 09.09.19; received in revised form: 04.10.19; accepted: 15.11.19

Список сокращений

BCP	–	вариабельность сердечного ритма	ЛПИ	–	индекс левого предсердия
BCC	–	внезапная сердечная смерть	ППИ	–	индекс правого предсердия
ЖТ	–	желудочковая тахикардия	СН	–	сердечная недостаточность
ЖТА	–	желудочковая тахиаритмия	ТШХ	–	тест 6-минутной ходьбы
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца	ФК	–	функциональный класс
КД	–	кардиовертер-дефибриллятор	ФВ ЛЖ	–	фракция выброса левого желудочка
ИММ	–	индекс массы миокарда	ХМЭКГ	–	холтеровское мониторирование электрокардиограммы
КДИ	–	конечно-диастолический индекс	ЭхоКГ	–	эхокардиография
КСИ	–	конечно-систолический индекс			
ЛЖ	–	левый желудочек			

Введение

В настоящее время среди всех причин, приводящих к внезапной сердечной смерти (ВСС), ишемическая болезнь сердца (ИБС) составляет 80% [1]. В Российской Федерации частота ВСС составляет 450–600 тысяч человек ежегодно, в США этот показатель колеблется от 200 до 450 тысяч в год [2].

Как известно, основной причиной ВСС являются

жизнеугрожающие желудочковые тахиаритмии (ЖТА), в частности устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков, способные привести к острому нарушению гемодинамики, вплоть до летального исхода [3].

Согласно современным представлениям, этиология и патогенез ЖТА у больных ИБС предполагают взаимодействие множества факторов [1].

Больные, перенесшие инфаркт миокарда, имеют повышенный риск развития ЖТА. У данной категории пациентов пусковыми факторами служат ишемические, электролитные, метаболические, нейрогуморальные нарушения, вегетативная дисфункция, прием антиаритмических препаратов и др. Комбинация триггерных факторов и уязвимого миокарда способна привести к развитию ЖТА [4, 5].

Основным методом профилактики ВСС и ЖТА является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КД). Неоценимое влияние КД на риск развития ВСС и ЖТА доказано по результатам серии крупных рандомизированных исследований, метаанализ которых показал снижение показателя смертности от всех причин на 25%. Но в то же время показано, что срабатывания КД на протяжении 5 лет наблюдения регистрируются лишь у 15–25% больных [6]. При этом в 65% случаев КД не срабатывает у тех пациентов, которым аппарат был установлен с целью первичной, а в 35% – вторичной профилактики ВСС. Соответственно возникает вопрос о необходимости совершенствования стратификации риска и поиска новых предикторов развития ЖТА, что позволило бы уменьшить количество нерационально имплантированных устройств и снизить необоснованные затраты на госпитализацию и оперативное вмешательство. Перспективным в этом направлении является выявление неинвазивных маркеров развития ЖТА, в частности

изменений вариабельности сердечного ритма (ВСР). В настоящее время определение ВСР признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма [7]. Выявлена тесная взаимосвязь большего риска смерти у больных с ИБС со сниженной ВСР, в особенности у тех, кто перенес инфаркт миокарда [8]. Мы предположили, что изменение показателей ВСР у пациентов с ИБС и высоким риском развития ВСС могут послужить дополнительным предиктором развития ЖТА. **Цель.** Изучить возможность использования результатов оценки вариабельности сердечного ритма в качестве предиктора желудочковых тахикардий у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы

В исследование включен 51 пациент, средний возраст составил 65,4±8,4 лет, из них 41 (80,3%) мужчина и 10 (19,7%) женщин со стабильной ИБС без хирургически значимых стенозов в коронарных артериях, либо не менее чем через полгода после чрескожной транслюминальной ангиопластики со стентированием или год после хирургической реваскуляризации, постинфарктным кардиосклерозом, функциональным классом сердечной недостаточности (СН) от I до III по классификации New-York Heart Association, имевших показания для имплантации КД (Табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов Table 1. Clinical characteristics of patients		
Показатели / Parameters	Первая группа / Group 1	Вторая группа / Group 2
Количество пациентов / Number of patients	43	8
Мужчины, количество / males, %	38 (88,3%)	3 (37,5%)
Средний возраст, лет / Average age, year (M±SD)	64,6±8,4	69,3±7,5
Ишемическая болезнь сердца, количество / Coronary artery disease, number (%)	43 (100,0%)	8 (100,0%)
Сердечная недостаточность / Heart failure:		
функциональный класс I, количество / class 1, number (%)	2 (4,6%)	2 (25,0%)
функциональный класс II, количество / class 2, number (%)	31 (72,1%)	3 (37,5%)
функциональный класс III, количество / class 3, number (%)	10 (23,3%)	3 (37,5%)
Устойчивая желудочковая тахикардия, количество / Sustained ventricular tachyarrhythmias, number (%)	25 (58,1%)	4 (50,0%)
Фибрилляция желудочков, количество / Ventricular fibrillation, number (%)	1 (2,3%)	1 (12,5%)
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, количество / Paroxysmal atrial fibrillation, number (%)	15 (34,8%)	2 (25,5%)
Синдром Моргани-Эдамса-Стокса, количество / Morgagni-Adams-Stokes syndrome, number (%)	26 (60,4%)	5 (62,5%)
Принимаемые лекарства / Drug therapy		
бета-адреноблокаторы, количество / beta-blockers, number (%)	43 (100,0%)	8 (100,0%)
антиаритмические препараты III класса, количество / class III antiarrhythmic drugs, number (%)	26 (60,4%)	4 (50,0%)
ингибиторы АПФ, количество / ACE inhibitors, number (%)	37 (86,1%)	6 (75,0%)
статины, количество / statins, number (%)	43 (100,0%)	8 (100,0%)
антиагреганты, количество / antiplatelet, number (%)	28 (65,1%)	6 (75,0%)
диуретики, количество / diuretics, number (%)	26 (60,4%)	4 (50,0%)
антикоагулянты, количество / anticoagulants, number (%)	15 (34,8%)	2 (25,5%)

Всем пациентам до имплантации устройства были проведены стандартные методы диагностики. Оценку тяжести СН проводили с использованием критериев NYHA, с определением теста 6-минутной ходьбы (ТШХ). Для анализа использовалась дистанция ходьбы в метрах и функциональный класс (ФК) NYHA, которому она соответствовала: более 551 м – пациент не имеет признаков СН, 426–550 м – ФК I, 301–425 м – ФК II, 151–300 м – ФК III, менее 150 м – ФК IV.

Суточное мониторирование электрокардиограммы выполняли с оценкой ВСР, используя систему холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМЭКГ) («Schiller», Швейцария). Проводилась реализация временных методов, включающих измерение средней ЧСС, среднего интервала NN (ANN), стандартных величин: стандартное отклонение всех NN-интервалов (SDNN), среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи (ASDNN), стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи (SDANN), квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами (rMSSD) и процент NN50 от общего количества последовательных пар NN-интервалов, различающихся более чем на 50 мс, полученное за весь период записи (pNN50). Также выполнялся спектральный анализ номинальной 24-часовой записи, с вычислением полного диапазона: очень низкочастотного спектрального компонента (VLF), низкочастотного спектрального компонента (LF), высокочастотного спектрального компонента (HF), общего количества спектральных компонентов (TF) и отношение LF к HF. Записи были сделаны в физиологически стабильных условиях.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на ультразвуковом аппарате Philips HD15 PureWave, Netherlands. Исследование выполняли из стандартных ЭхоКГ позиций с определением размеров полостей сердца, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), индексированных показателей (индекс массы миокарда (ИММ), конечно-систолический индекс (КСИ), конечно-диастолический индекс (КДИ), индекс левого предсердия (ЛПИ) и правого предсердия (ППИ)). Все пациенты получали антиаритмическую терапию (амиодарон, бета-адреноблокатор).

Пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу включили пациентов, у которых были зарегистрированы эпизоды ЖТА после имплантации КД, во вторую группу – без эпизодов ЖТА. Период наблюдения составил 18 месяцев. Проводили оценку параметров работы системы КД-электрод, эпизодов ЖТА (количество и длительность) в каждой группе по данным записи КД, после чего выполняли сравнительную оценку клинико-инстру-

ментальных показателей (ТШХ, ЭхоКГ и ХМЭКГ с анализом ВСР) и эпизодов ЖТА (количество и длительность) по группам.

Исследование проведено на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при НИИ кардиологии, протокол № 150 от 16 ноября 2016 г. До включения пациентов в исследование у всех участников было получено информированное письменное согласие.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0, StatSoft, USA. Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Шапиро-Уилка. Для показателей, которые подчинялись нормальному закону распределения, вычисляли среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD). В случае же, если показатели не подчинялись нормальному закону распределения, то вычисляли медиану (M_c) и квартили [Q₁, Q₃]. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Для оценки корреляционных связей между парами количественных признаков использовали ранговый непараметрический коэффициент Спирмена. Для сравнительной оценки информативности неинвазивных методов диагностики проводился метод ROC-анализа с помощью пакета программ MedCalc statistical software. При уровне значимости p меньше 0,05 считалось, что исследуемый показатель в сравниваемых группах имел статистически значимые различия.

Результаты

В первой группе средний возраст больных на момент включения в исследование составил $64,6 \pm 8,4$ лет, из них 38 мужчин (88,3%) и 5 женщин (11,7%). До имплантации КД клинические проявления СН I ФК были выявлены у 2 (4,6%), II ФК – 31 (72,1%) и III ФК – 10 (23,3%). Результат ТШХ составил $327,0$ м [300,0; 380,0].

Во второй группе пациенты были старше, чем в первой, средний возраст составил $69,3 \pm 7,5$ лет ($p = 0,15$). Также во второй группе большую часть пациентов, по сравнению с первой, составили женщины – 5 (62,5%). Клинические проявления СН во второй группе преимущественно были представлены II и III ФК (по 37,5%). Результат ТШХ во второй группе составил $345,0$ м [172,5; 411,5], в сравнении с первой группой статистически не различался, уровень достоверности составил 0,98.

Всем пациентам обеих групп была проведена ЭхоКГ и ВСР (Табл. 2).

По результатам ЭхоКГ, у пациентов первой группы индексированные показатели полостей левого желудочка (ЛЖ) были значительно больше, чем у пациентов второй группы. Так, КСИ ЛЖ в первой группе составил 47,5 мл/м² [29,3; 60,8], в то время как во второй – 18,9 мл/м² [16,4; 21,65] ($p = 0,0006$), КДИ – 83,0 мл/м² [63,3; 98,8] и 56,1 мл/м² [52,3; 61,7] ($p = 0,002$) соответственно. Также стоит отметить, что ФВ ЛЖ в первой группе была значительно ниже по сравнению со второй и составила 43,0% [33,0; 54,0] и 64,5% [43,0; 68,5] ($p = 0,049$) соответственно.

Всем пациентам обеих групп выполняли анализ ВСР по данным суточного ХМЭКГ (Табл. 2). Были получены достоверные различия по следующим показателям: ANN – 959,0 мс [893,0; 1091,0] и 1217,5 мс [953,0; 1269,0] ($p = 0,046$), SDNN – 96,0 мс [77,0; 103,0] и 124,0 мс [86,5; 154,0] ($p = 0,024$), rMSSD –

17,0 мс [14,0; 19,0] и 23,0 мс [19,0; 31,5] ($p = 0,011$), LF – 702,0 мс [552,0; 1046,0] и 1128,0 [815,0; 1790,0] мс ($p = 0,05$), HF – 899,0 мс [848,0; 1027,0] и 696,0 мс [543,0; 770,0] ($p = 0,003$), соответственно.

После проведения всех диагностических процедур была проведена имплантация КД. В первой группе 18 (41,8%) пациентам КД имплантировали в целях первичной профилактики ВСС, 25 (58,2%) – вторичной, во второй группе 2 (25,0%) и 6 (75,0%), соответственно. Осложнения в ранний и поздний послеоперационные периоды после имплантации устройства не возникли ни у одного пациента.

За 18 месяцев наблюдения по данным опроса и программирования КД не было выявлено дисфункции системы КД-электрод. За этот период по данным записи эндограмм у 43 (84,3%) пациентов документированы пароксизмы ЖТА длительностью 9,0 сек [6,0; 15,0], количество эпизодов составило от 1 до 14, 2,0 [2,0; 3,0]. У 16 (37,2%) пациентов ЖТА купирована антитахикардийной стимуляцией

Таблица 2. Показатели эхокардиографии и анализа вариабельности сердечного ритма по группам до имплантации кардиовертера-дефибриллятора

Table 2. Echocardiographic findings and heart rate variability indices in the groups before cardioverter-defibrillator implantation

Переменные / Variables	Первая группа / Group 1 М _с [Q ₁ ; Q ₃]	Вторая группа / Group 2 М _с [Q ₁ ; Q ₃]	p-уровень / p-level
Количество / Number	43	8	–
КСИ, мл/м ² / ESI, ml/m ²	47,5 [29,3; 60,8]	18,9 [16,4; 21,65]	0,0006
КДИ, мл/м ² / EDI, ml/m ²	83,0 [63,3; 98,8]	56,1 [52,3; 61,7]	0,002
ЛПИ, мл/м ² / LAI, ml/m ²	48,0 [38,6; 59,2]	48,3 [45,2; 48,5]	0,707
ППИ, мл/м ² / RAI, ml/m ²	37,0 [30,4; 44,9]	38,1 [33,0; 40,3]	0,948
ИММ, г/м ² / MMI, g/m ²	113,0 [100,0; 135,0]	106,0 [102,0; 123,5]	0,444
ФВ ЛЖ / LVEF, %	43,0 [33,0; 54,0]	64,5 [43,0; 68,5]	0,049
AHR, уд. в. мин / bpm	62,0 [55,0; 67,0]	61,5 [49,5; 65,5]	0,364
ANN, мс / ms	959,0 [893,0; 1091,0]	1217,5 [953,0; 1269,0]	0,046
SDNN, мс / ms	96,0 [77,0; 103,0]	124,0 [86,5; 154,0]	0,024
SDANN, мс / ms	87,0 [57,0; 94,0]	95,0 [38,5; 138,0]	0,452
ASDNN, мс / ms	45,0 [31,0; 53,0]	40,5 [24,0; 56,5]	0,669
rMSSD, мс / ms	17,0 [14,0; 19,0]	23,0 [19,0; 31,5]	0,011
pNN50, мс / ms	4,1 [1,9; 8,3]	5,55 [3,0; 8,65]	0,775
VLF, мс / ms	2297,0 [1166,0; 2901,0]	2050,0 [391,0; 3030,0]	0,604
LF, мс / ms	702,0 [552,0; 1046,0]	1128,0 [815,0; 1790,0]	0,05
HF, мс / ms	696,0 [543,0; 770,0]	899,0 [848,0; 1027,0]	0,003
TF, мс / ms	2369,0 [1537,0; 3033,0]	2898,0 [2362,0; 3832,0]	0,114
LF/HF	1,25 [0,92; 1,5]	1,305 [1,16; 1,7]	0,378

Примечание: КСИ – конечно-систолический индекс, КДИ – конечно-диастолический индекс, ЛПИ – индекс левого предсердия, ППИ – индекс правого предсердия, ИММ – индекс массы миокарда, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, AHR – средняя частота сердечных сокращений, ANN – средний интервал NN, SDNN – стандартное отклонение всех NN-интервалов, SDANN – стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи, ASDNN – среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи, rMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами, pNN50 – процент NN50 от общего количества последовательных пар NN-интервалов, различающихся более чем на 50 мс, полученное за весь период записи, VLF – очень низкочастотный спектральный компонент, LF – низкочастотный спектральный компонент, HF – высокочастотный спектральный компонент, TF – общее количество спектральных компонентов, LF/HF – отношение LF к HF.
Note: ESI – end-systolic index, EDI – end-diastolic index, LAI – left atrial index, RAI – right atrial index, MMI – myocardium mass index, LV EF – left ventricle ejection fraction, AHR – average heart rate, ANN – average NN interval, SDNN – standard deviation of NN intervals, SDANN – standard deviation of the average NN intervals in all 5-minutes segments of a 24-hour recording, ASDNN – average standard deviation of NN intervals in all 5-minutes segments of a 24-hour recording, rMSSD – root mean square of successive differences, pNN50 – proportion of NN50 divided by total number of NN intervals, VLF – very low frequency domain, LF – low frequency domain, HF – high frequency domain, TF – total frequency domains, LF/HF – ratio of the LF to HF.

желудочков, у 3 (18,7%) пациентов ЖТА купирована нанесением разряда КД. У 27 (62,8%) ЖТА носила неустойчивый характер и купировалась самостоятельно. У остальных 8 (15,7%) пациентов за период исследования эпизодов ЖТА не обнаружено.

Была выявлена обратная корреляционная связь между показателем теста 6-минутной ходьбы и частотой пароксизмов ЖТА ($p = 0,027$). По данным ЭхоКГ, обнаружена прямая корреляция между показателями КСИ ($p = 0,0003$), КДИ ($p = 0,0005$) и количеством эпизодов ЖТА, в то время как из всех показателей ВСР только с ASDNN ($p = 0,05$) обнаружена обратная корреляционная связь (Табл. 3).

Проведенный однофакторный ROC-анализ в первой группе выявил пороговые значения показателей клинико-инструментальных методов исследования, при которых развивались пароксизмы ЖТА (Табл. 4).

Среди показателей ЭхоКГ и ВСР было продемонстрировано, что высокие значения КСИ ($AUC = 0,882$; $p = 0,0001$; $t > 30,7$ мл/м²) и КДИ ($AUC = 0,837$; $p = 0,0001$; $t > 65,9$ мл/м²), а также низкие значения ANN ($AUC = 0,725$; $p = 0,0282$; $t < 1130$ мс), rMSSD ($AUC = 0,783$; $p = 0,0037$; $t < 18$ мс) и HF ($AUC = 0,833$; $p = 0,0001$; $t < 770$ мс) соответствовали более частому развитию ЖТА (Рис. 1 и 2).

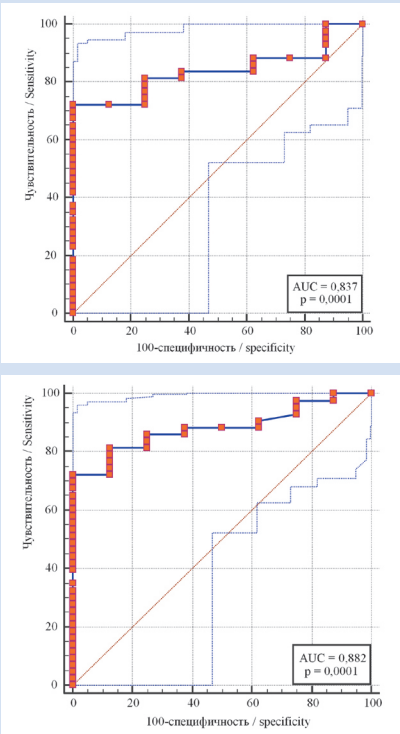


Рисунок 1. ROC-кривая конечно-систолического индекса и конечно-диастолического индекса
Figure 1. ROC-curve of the end-systolic and end-diastolic indices

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа
Table 3. Results of the correlation analysis

Переменные / Variables	Длительность ЖТА / VTA duration		Количество эпизодов ЖТА / The number of VTA	
	R	p-level	R	p-level
Тест 6 мин. ходьбы / 6 minute walk distances	-0,129	0,418	-0,337	0,027
КСИ / ESI	0,418	0,002	0,481	0,0003
КДИ / EDI	0,451	0,001	0,466	0,0005
ASDNN	-0,304	0,05	0,104	0,506

Примечание: ЖТА – желудочковая тахикардия; КСИ – конечно-систолический индекс; КДИ – конечно-диастолический индекс; ASDNN – среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов; вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи.
Note: VTA – ventricular tachyarrhythmia; ESI – end-systolic index; EDI – end-diastolic index; ASDNN – average standard deviation of NN intervals in all 5-minutes segments of a 24-hour recording.

Таблица 4. Результаты однофакторного ROC-анализа
Table 4. Results of the univariate ROC-analysis

Переменные / Variables	AUC	p-level	MSE	ДИ / CI 95%	t	Sen	Spe
КСИ, мл/м ² / ESI, ml/m ²	0,882	0,0001	0,0486	0,761–0,956	>30,7	72,09	100,00
КДИ, мл/м ² / EDI, ml/m ²	0,837	0,0001	0,0564	0,707–0,926	>65,9	72,09	100,00
ФВ ЛЖ / LVEF, %	0,722	0,0612	0,119	0,579–0,839	≤52	74,42	75,00
ANN, мс / ms	0,725	0,0282	0,103	0,582–0,841	≤1130	83,72	62,50
rMSSD, мс / ms	0,783	0,0037	0,0978	0,646–0,886	≤18	69,77	87,50
LF, мс / ms	0,719	0,0533	0,114	0,576–0,836	≤712	60,47	87,50
HF, мс / ms	0,833	0,0001	0,0662	0,702–0,923	≤770	76,74	87,50

Примечание: AUC – площадь под кривой, MSE – среднеквадратическая ошибка, ДИ – доверительный интервал, t – связанный критерий, Sen – чувствительность, Spe – специфичность, КСИ – конечно-систолический индекс, КДИ – конечно-диастолический индекс, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ANN – средний интервал NN, rMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами, LF – низкочастотный спектральный компонент, HF – высокочастотный спектральный компонент.
Note: AUC – area under curve, MSE – mean-square error, CI – confidence interval, t – related criterion, Sen – sensitivity, Spe – specificity, ESI – end-systolic index, EDI – end-diastolic index, LVEF – left ventricle ejection fraction, ANN – average NN interval, rMSSD – root mean square of successive differences, LF – low frequency domain, HF – high frequency domain.

Многофакторный ROC-анализ среди показателей клинико-инструментальных методов диагностики выявил лишь два независимых предиктора развития пароксизмов ЖТА. Ими оказались КДИ ($p = 0,0185$) и SDNN ($p = 0,0370$). Уровень достоверности данной прогностической модели оказался достаточно высоким ($AUC = 0,890$, среднеквадратическая ошибка = $0,0692$, 95% доверительный интервал составил от $0,770$ до $0,960$, $p = 0,0001$). По данной прогностической модели был произведен расчет коэффициента вероятности развития пароксизмов ЖТА по следующей формуле:

$$KB = \frac{1}{1 + e^{-(-2,12751 + 0,10761 \cdot ЧЗ\ КДИ - 0,033347 \cdot ЧЗ\ SDNN)}} ,$$

где KB – коэффициент вероятности развития желудочковых тахикардий, e – независимый коэффициент ($e = 2,71$), ЧЗ КДИ – числовое значение конечно-диастолического индекса, ЧЗ SDNN – числовое значение стандартного отклонения NN-интервалов.

И при значении коэффициента более $0,5613$ у пациентов развивались пароксизмы ЖТА ($AUC = 0,890$; $p = 0,0001$) (Рис. 3).

Обсуждение

Выявление предикторов развития ЖТА является актуальной проблемой ввиду того, что традиционные критерии отбора, в частности определение ФВ ЛЖ, недостаточны для выявления пациентов с высоким риском развития ЖТА, в особенности у группы лиц с первичной профилактикой ВСС [6]. Анализ современной литературы показал, что перспективным в этом плане является определение ВСР.

Снижение ВСР может отражать понижение вагусной активности в отношении сердца, приводящее к доминированию симпатических механизмов и электрической нестабильности сердца. В острой фазе инфаркта миокарда снижение суточной SDNN достоверно связано с развитием дисфункции левого желудочка [9]. Также продемонстрировано, что пониженная ВСР является значимым предиктором

смертности и аритмических осложнений (симптоматическая устойчивая ЖТ) у пациентов, перенесших острый ИМ [10]. В исследовании Algra A. et al. было показано, что прогностическая значимость ВСР не зависит от других факторов, используемых для стратификации постинфарктного риска, таких как пониженная ФВ ЛЖ, повышенная эктопическая желудочковая активность и наличие поздних желудочковых потенциалов [11]. В этой же работе установлено, что в целях прогнозирования общей смертности ВСР сравнима с показателем ФВ ЛЖ, однако превышает ее в отношении прогнозирования ВСС.

По результатам нашего исследования пароксизмы ЖТА чаще развивались у пациентов со II ФК по NYHA ($71,8\%$). Корреляционный анализ между показателями теста 6-минутной ходьбы и количеством эпизодов ЖТА выявил, что пароксизмы ЖТА чаще возникали у пациентов с низким показателем данного теста ($p = 0,027$). Также было выявлено, что в первой группе ФВ ЛЖ была ниже, чем во второй ($p = 0,049$). Однако проведенный корреляционный анализ связи между снижением ФВ ЛЖ и количеством эпизодов ЖТА не выявил. В свою очередь, по результатам ROC-анализа установлено, что, у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 52\%$ чаще развиваются

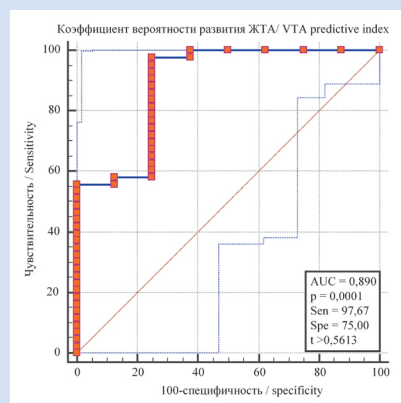


Рисунок 3. ROC-кривая прогностического коэффициента развития ЖТА
Figure 3. ROC-curve of the VTA predictive index

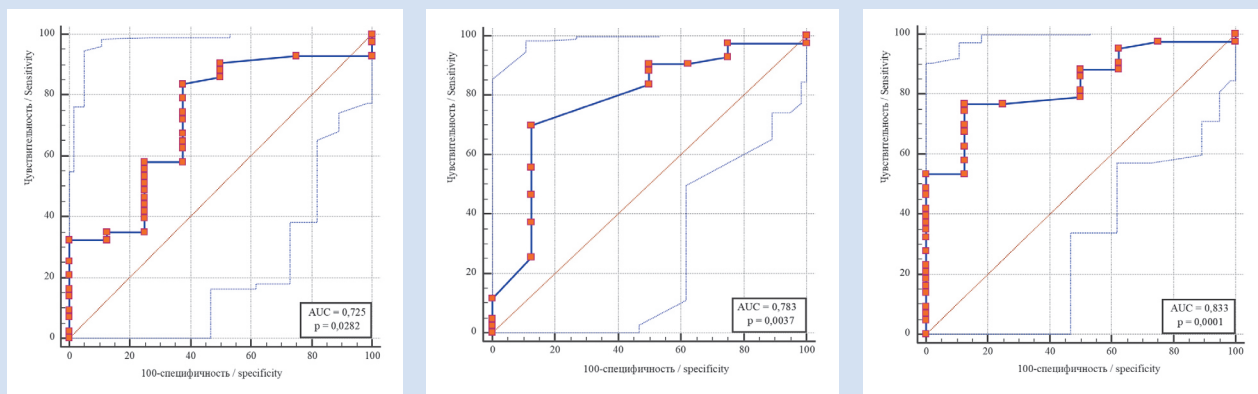


Рисунок 2. ROC-кривая среднего интервала NN, квадратного корня из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами и высокочастотного спектрального компонента.
Figure 2. ROC-curve of the average NN interval, root mean square of successive differences and high frequency domain.

пароксизмы желудочковых нарушений ритма (AUC = 0,722; Sen = 74,42; Spe = 75,00), однако уровень достоверности оказался низким и составил 0,06. Сравнительный анализ других показателей ЭхоКГ продемонстрировал, что у пациентов с увеличенными КСИ ($p = 0,0003$) и КДИ ($p = 0,001$) чаще развиваются пароксизмы ЖТА. Также обнаружена прямая корреляция между показателями КСИ ($R = 0,418$; $p = 0,002$), КДИ ($R = 0,451$; $p = 0,001$) и частотой пароксизмов ЖТА. Однофакторный ROC-анализа среди эхокардиографических показателей продемонстрировал, что высокие значения КСИ (AUC = 0,882; $p = 0,0001$; $t > 30,7$ мл/м²) и КДИ (AUC = 0,837; $p = 0,0001$; $t > 65,9$ мл/м²), соответствовали более частому развитию ЖТА.

Также было выявлено, что у пациентов со сниженными значениями ВСР, в частности ANN ($p = 0,046$), SDNN ($p = 0,024$), rMSSD ($p = 0,011$), LF ($p = 0,05$) и HF ($p = 0,003$), чаще развиваются желудочковые нарушения ритма. В то время как, из всех показателей ВСР только с ASDNN ($R = -0,304$; $p = 0,05$) обнаружена обратная корреляционная связь. По результатам однофакторного ROC-анализа выявлено, что низкие значения ANN (AUC = 0,725; $p = 0,0282$; $t < 1130$ мс), rMSSD (AUC = 0,783; $p = 0,0037$; $t < 18$ мс) и HF (AUC = 0,833; $p = 0,0001$; $t < 770$ мс) соответствовали более частому развитию ЖТА.

Многофакторный анализ продемонстрировал, что среди всех показателей клинико-инструментальных методов диагностики, лишь КДИ ($p =$

0,0185) и SDNN ($p = 0,0370$) являются независимыми предикторами развития ЖТА. Расчет предсказательной вероятности развития ЖТА по данной прогностической модели выявил, что увеличение прогностического коэффициента более 0,5613 у пациентов соответствовало более частому развитию пароксизмов ЖТА (AUC = 0,927; $p = 0,0001$).

Заключение

Снижение показателей ВСР может служить неинвазивным предиктором развития ЖТА у пациентов с ИБС. Совместное использование показателей эхокардиографии и анализа ВСР позволяет эффективно идентифицировать пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти.

Снижение SDNN, а также увеличение КДИ являются независимыми прогностическими маркерами возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с ИБС.

Конфликт интересов

Т.А. Атабеков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.Е. Баталов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Н. Криволапов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.С. Хлынин заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Попов входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Атабеков Тариель Абдилазимович, аспирант, врач-хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2645-4142

Баталов Роман Ефимович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1415-3932

Криволапов Сергей Николаевич, врач по рентген-эндоваскулярной диагностике и лечению отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8121-8287

Хлынин Михаил Сергеевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского

Author Information Form

Atabekov Tariel A., PhD student, surgeon at the Department of Surgical Treatment of Complicated Cardiac Arrhythmias and Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2645-4142

Batalov Roman E., PhD, leading researcher at the Department of Surgical Treatment of Complicated Cardiac Arrhythmias and Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1415-3932.

Krivolapov Sergey N., interventional electrophysiologist at the Department of Surgical Treatment of Complicated Cardiac Arrhythmias and Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8121-8287

Khlynin Michail S., PhD, researcher at the Department of Surgical Treatment of Complicated Cardiac Arrhythmias and Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9885-5204

центра Российской академии наук, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9885-5204

Попов Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, директор Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9050-4493

Popov Sergey V., PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Department of Surgical Treatment of Complicated Cardiac Arrhythmias and Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9050-4493

Вклад авторов в статью

ATA – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

BPE – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

KCH – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

XMC – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

PCB – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

ATA – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

BRE – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

KSN – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

KMS – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

PSV – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lopera G., Curtis A.B. Risk stratification for sudden cardiac death: current approaches and predictive value. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(1):56-64. doi: 10.2174/157340309787048130.
2. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2001;22(16):1374-450. doi: 10.1053/ehj.2001.2824.
3. Israel CW. Mechanisms of sudden cardiac death. *Indian Heart J.* 2014;66 Suppl 1:S10-7. doi: 10.1016/j.ihj.2014.01.005.
4. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Bloma N, Borggrefe M, Camm J, Perry ME, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck K-H, Hernandez A., Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Dirk J. Van Veldhuisen. Рекомендации ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти. *Российский кардиологический журнал.* 2016;7(135):5-86. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-7-5-86>.
5. Lee MS, Yang T, Dhoot J, Liao H. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents in patients with unprotected left main coronary artery narrowing. *Am J Cardiol.* 2010;105(8):1070-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.007.
6. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6). doi: 10.1161/JAHA.114.001289.
7. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. *Анналы аритмологии.* 2009. Т. 6. №4. С. 21-32.
8. Brateanu A. Heart rate variability after myocardial infarction: what we know and what we still need to find out. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(10):1855-60. doi: 10.1185/03007995.2015.1086992.
9. Wilinski J, Sondej T, Kusiak A, Wilinski B, Kameczura T, Bacior B, Czarnecka D. Heart rate variability in the course of ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in elderly and younger patients. *Przeql Lek.* 2014;71(2):61-5.
10. Song T, Qu XF, Zhang YT, Cao W, Han BH, Li Y, Piao JY, Yin LL, da Cheng H. Usefulness of the heart-rate variability complex for predicting cardiac mortality after acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:59. doi: 10.1186/1471-2261-14-59.
11. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation.* 1993;88(1):180-5. doi: 10.1161/01.cir.88.1.180.

REFERENCES

1. Lopera G, Curtis AB. Risk stratification for sudden cardiac death: current approaches and predictive value. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(1):56-64. doi: 10.2174/157340309787048130.
2. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L,

- Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2001;22(16):1374-450. doi: 10.1053/euhj.2001.2824.
3. Israel CW. Mechanisms of sudden cardiac death. Indian Heart J. 2014;66 Suppl 1:S10-7. doi: 10.1016/j.ihj.2014.01.005.
4. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Bloma N, Borggrefe M, Camm J, Perry ME, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck K-H, Hernandez A., Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Dirk J. Van Veldhuisen. ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Russian Journal of Cardiology. 2016;7(135):5-86. (in Russian) doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-7-5-86>.
5. Lee MS, Yang T, Dhoot J, Liao H. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents in patients with unprotected left main coronary artery narrowing. Am J Cardiol. 2010;105(8):1070-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.007.
6. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. J Am Heart Assoc. 2014;3(6). doi: 10.1161/JAHA.114.001289.
7. Bokeria LA, Bokeria OL, Volkovskaya IV. Heart rate variability: measurement methods, interpretation, clinical use. Annals of Arrhythmology. 2009; 6 (4): 21-32. (in Russian)
8. Brateanu A. Heart rate variability after myocardial infarction: what we know and what we still need to find out. Curr Med Res Opin. 2015;31(10):1855-60. doi: 10.1185/03007995.2015.1086992.
9. Wilinski J, Sondej T, Kusiak A, Wilinski B, Kameczura T, Bacior B, Czarnecka D. Heart rate variability in the course of ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in elderly and younger patients. Przegl Lek. 2014;71(2):61-5.
10. Song T, Qu XF, Zhang YT, Cao W, Han BH, Li Y, Piao JY, Yin LL, da Cheng H. Usefulness of the heart-rate variability complex for predicting cardiac mortality after acute myocardial infarction. BMC Cardiovasc Disord. 2014;14:59. doi: 10.1186/1471-2261-14-59.
11. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. Circulation. 1993;88(1):180-5. doi: 10.1161/01.cir.88.1.180.

Для цитирования: Т.А. Атабеков, Р.Е. Баталов, С.Н. Криволапов, М.С. Хлынин, С.В. Попов. Снижение вариабельности сердечного ритма как неинвазивный предиктор развития желудочковых тахикардий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4): 16-25. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-16-25

To cite: T.A. Atabekov, R.E. Batalov, S.N. Krivolapov, M.S. Khlynin, S.V. Popov. Heart rate variability reduction as a non-invasive predictor of ventricular tachyarrhythmias in patients with coronary artery disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (4): 16-25. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-16-25



УДК 617-089.844

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-26-36

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СТЕНТИРОВАНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: МЕТААНАЛИЗ

Д.Г. Гительзон^{1,2} ✉, А.Г. Файбушевич¹, Д.А. Максимкин¹, Г.И. Веретник¹, А.Э. Васильев²,
Е.А. Гительзон¹, Д.А. Рогов², К.И. Данишян²

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Российская Федерация, 117198; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новый Зыковский пр., 4, Москва, Российская Федерация, 125167

Основные положения

• На основании данных рандомизированных контролируемых исследований получены доказательства эффективности персонализированной антитромботической терапии в снижении риска развития тромбоза стента, инфаркта миокарда и других серьезных кардиальных событий.

Актуальность	Активно изучается профилактика развития осложнений после стентирования коронарных артерий, путем подбора персонализированной антитромботической терапии (ПАТ) на основании оценки функции тромбоцитов и генетического анализа. Однако имеются разногласия по этой проблеме. В данной статье представлен метаанализ наиболее значимых исследований ПАТ.
Цель	Оценить эффективность персонализированной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий.
Материалы и методы	Использовались данные рандомизированных контролируемых исследований из баз данных PubMed, Embase и Cochrane Library.
Результаты	Изучено пятнадцать исследований, всего 9 497 пациентов. По результатам метаанализа ПАТ снижает риск серьезных кардиальных событий (относительный риск (ОР) 0,58, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,42–0,80, $p = 0,001$), тромбоза стента (ОР 0,60, 95% ДИ 0,41–0,87, $p = 0,008$) и инфаркта миокарда (ОР 0,43, 95% ДИ 0,21–0,88, $p = 0,02$) по сравнению с группой пациентов без ПАТ. Тем не менее, не было обнаружено значимого различия по сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,77, 95% ДИ 0,51–1,16, $p = 0,21$), кровотечениям (ОР 0,96, 95% ДИ 0,81–1,13, $p = 0,59$) и ишемическому инсульту (ОР 0,81, 95% ДИ 0,39–1,66, $p = 0,57$). Эффективность ПАТ в снижении серьезных кардиальных событий проявлялась в основном у пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов на фоне двойной антитромботической терапии (ОР 0,46, 95% ДИ 0,27–0,80, $p = 0,006$).
Заключение	Персонализированная антитромботическая терапия статистически значимо снижает риск развития тромбоза стента, инфаркта миокарда и других серьезных кардиальных событий при стентировании коронарных артерий.
Ключевые слова	Персонализированная антитромботическая терапия • Стентирование коронарных артерий • Оценка функции тромбоцитов • Генетический анализ

Поступила в редакцию: 25.06.19; поступила после доработки: 17.07.19; принята к печати: 05.08.19

EFFECTIVENESS OF PERSONALIZED ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY STENTING: META-ANALYSIS

D.G. Gitelson^{1,2} ✉, A.G. Faibushevich¹, D.A. Maximkin¹, G.I. Veretnik¹, A.E. Vasiliev²,
E.A. Gitelson¹, D.A. Rogov², K.I. Danishian²

¹RUDN University, 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russian Federation, 117198; ²National Hematology Research Center, 4a, Novozykovskii proezd, Moscow, Russian Federation, 125167

Для корреспонденции: Гительзон Даниил Георгиевич, e-mail: danielgitelson@gmail.com; адрес: 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Corresponding author: Gitelson Daniil G., e-mail: danielgitelson@gmail.com; adress: Russian Federation, 117198, Moscow, 6, Miklukho-Maklaya St.

Highlights

- The meta-analysis of the randomized controlled trials summarizes the evidences on the effectiveness of personalized antiplatelet therapy in reducing the risk of stent thrombosis, myocardial infarction, and other major cardiac adverse events.

Background	Prevention of complications in patients after coronary stenting by selection of personalized antiplatelet therapy (PAPT) based on platelet function test and genetic analysis have been actively studied. However, it is still an issue of concern. The article presents a meta-analysis of the recent PAPT studies.
Aim	To evaluate the effectiveness of personalized antiplatelet therapy in patients undergoing coronary stenting.
Methods	Fifteen studies with the total of 9,497 patients were included in the meta-analysis. The PAPT studies were searched using the PubMed, Embase and Cochrane Library.
Results	PAPT reduces the risk of major adverse cardiovascular events (RR 0.58, 95% CI 0.42–0.80, $p = 0.001$), stent thrombosis (RR 0.60, 95% CI 0.41–0.87, $p = 0.008$) and myocardial infarction (RR 0.43, 95% CI 0.21–0.88, $p = 0.02$) compared with patients without PAPT. However, no significant differences were found in cardiovascular mortality (RR 0.77, 95% CI 0.51–1.16, $p = 0.21$), bleeding (RR 0.96, 95% CI 0.81–1.13, $p = 0.59$) and ischemic stroke (RR 0.81, 95% CI 0.39–1.66, $p = 0.57$). The effectiveness of PAPT in reducing major adverse cardiovascular events was mainly in patients with high platelet reactivity during dual antiplatelet therapy (RR 0.46, 95% CI 0.27–0.80, $p = 0.006$).
Conclusion	Personalized antiplatelet therapy significantly reduces the risk of stent thrombosis, myocardial infarction and other major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery stenting.
Keywords	Personalized antiplatelet therapy • Coronary stenting • Platelet function test • Genetic test

Received: 25.06.19; received in revised form: 17.07.19; accepted: 05.08.19

Список сокращений

ИБС	– ишемическая болезнь сердца;	РКИ	– рандомизированное контролируемое исследование;
ДАТ	– двойная антитромботическая (антиагрегантная) терапия;	ОР	– относительный риск;
ПАТ	– персонализированная антитромботическая (антиагрегантная) терапия;	ДИ	– доверительный интервал.

Введение

Двойная антитромботическая (антиагрегантная) терапия (ДАТ) включает в себя ацетилсалициловую кислоту и один из ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор). Данная терапия является «золотым стандартом» при стентировании коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом [1, 2].

Среди них клопидогрел долгое время был наиболее распространенным ингибитором P2Y₁₂ рецепторов с неоспоримыми преимуществами, особенно в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (аспирином). Однако с 2003 г. исследования показывают, что фармакодинамический эффект клопидогрела значительно варьируется у индивидуумов, что может привести к его неэффективности и возникновению

ишемических или геморрагических событий [3, 4]. Ранее эти события были известны как устойчивость или нечувствительность к клопидогрелу, а теперь их называют высокой остаточной реактивностью тромбоцитов. До 25–50% пациентов, получающих клопидогрел, имеют недостаточный фармакологический ответ и, как следствие, недостаточную защиту от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [5, 6]. Метаанализ, выполненный Sofi и соавт. [7] выявили значимую связь между высокой остаточной реактивностью тромбоцитов при лечении клопидогрелом и рецидивирующими серьезными кардиальными событиями. Тем не менее, в настоящее время остается интерес к клопидогрелу в составе ДАТ в связи меньшим количеством геморрагических осложнений у определенных групп пациентов. Таким образом, подбор

эффективной антитромботической терапии (персонализированная антитромботическая терапия (ПАТ)) приобретает большое значение.

В клинической практике некоторые лабораторные тесты включают определение агрегации тромбоцитов и генетическое исследование для обнаружения высокой остаточной реактивности тромбоцитов. Тем не менее, рутинное измерение агрегации тромбоцитов не было широко внедрено из-за отсутствия консенсуса относительно оптимального метода и значения нормы. Согласно обзору, проведенному Winter и соавт. [8], хотя ПАТ, контролируемая оценкой функции тромбоцитов, представляется вполне эффективной и удобной для выполнения, остаются противоречивыми результаты некоторых исследований. Другим возможным подходом оценки функции тромбоцитов является генетический анализ. Клопидогрел представляет собой пролекарство и нуждается в трансформации при участии системы цитохрома P450 в кишечнике и печени. Из системы цитохрома P450 фермент CYP2C19 играет наиболее важную роль в образовании активного метаболита клопидогрела, по сравнению с другими ферментами: CYP2B6, CYP1A2, CYP3A/A5 и CYP2C9 [9]. Согласно обзору, проведенному Osnaubrugge и соавт. [10], по меньшей мере 11 метаанализов указывают на связь между аллелями потери функции CYP2C19 и клинической неэффективностью клопидогрела.

За последнее время выполнено много исследований, в том числе рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) с оценкой функции тромбоцитов и определением генотипа CYP2C19, такие как GRAVITAS, с оценкой риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и кровотечения у пациентов, получавших клопидогрел [11]. Однако имеются разногласия в выводах других исследований. Таким образом, стало необходимо проанализировать все имеющиеся данные по ПАТ. В исследовании был проведен метаанализ для оценки преимуществ ПАТ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы

Были отобраны все опубликованные РКИ, в которых участвовали пациенты с ИБС, получавшие ПАТ не менее 1 месяца в соответствии с оценкой функции тромбоцитов и генетическим анализом. В качестве контроля использовались группы пациентов с ДАТ без оценки функции тромбоцитов и генетического анализа.

Использовались следующие базы данных: PubMed, Embase и Cochrane Library. Поиск проводился по следующим элементам: genetic testing, genetic polymorphism, platelet function testing, platelet reactivity, verifynow, light transmission aggregometry, platelet function analyzer, clopidogrel, cangrelor, prasugrel, ticagrelor с использованием фильтров поиска: “Clinical Trial, Humans, English” в Pubmed и “Controlled Clinical Trial, Humans, English”

в Embase. Также были проанализированы источники литературы, приведенные в статьях.

Критерии исключения: не РКИ; пациенты, не получающие ингибиторы P2Y12; продолжительность терапии <1 месяца; исследования, не описывающие серьезные кардиальные события и значимые кровотечения.

Статистический анализ

Результаты были выражены в виде относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для каждого исследования. Общий эффект рассчитывали с использованием модели случайных эффектов. Неоднородность была оценена с использованием Q- и I²-статистики. Анализ подгрупп и регрессионный метаанализ проводились для определения источника гетерогенности.

Объективность исследований была оценена с использованием метода линейной регрессии Эггера. Все статистические анализы были выполнены с использованием Review Manager 5.3 и STATA 12.0. Статистическая значимость определялась как $p < 0,05$.

Результаты

Общее количество 2054 соответствующих статей было получено из PubMed (567), Embase (633) и Cochrane Library (854). Среди них в 15 исследованиях [11–24] сообщалось о различиях в серьезных кардиальных событиях и кровотечениях у 9547 пациентов с ПАТ и без нее. Именно эти исследования были выбраны для нашего метаанализа (4914 пациентов с ПАТ и 4633 пациентов в качестве контрольной группы). Схема отбора исследований для метаанализа приведена на Рис. 1,

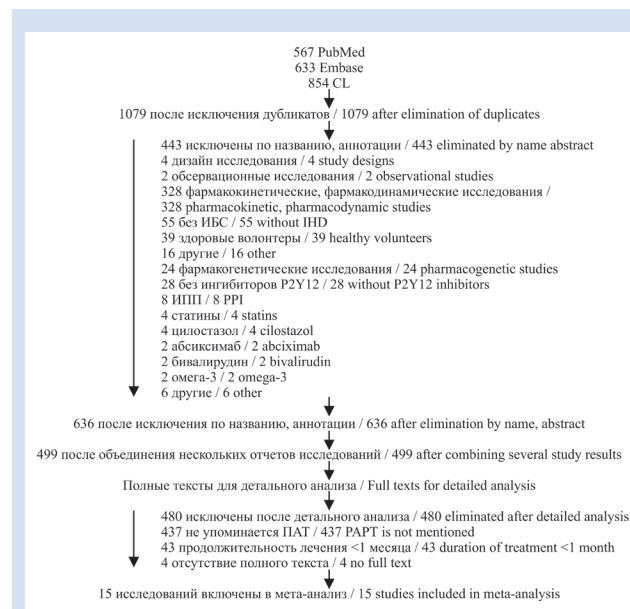


Рисунок 1. Схема отбора исследований для метаанализа
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИПП – ингибитор протонной помпы; ПАТ – персонализированная антитромботическая терапия.

Figure 1. Outline of the study selection process for the meta-analysis

Note: CL – Cochrane Library; IHD – ischemic heart disease; PAPT – personalized antiplatelet therapy; PPI – proton pump inhibitors.

а особенности отобранных исследований представлены в Табл. 1. Все пациенты страдали ИБС, и им было выполнено стентирование коронарных артерий.

Стратегия ПАТ основывается на исследовании функции тромбоцитов, либо генетического анализа полиморфизмов. На Конгрессе Европейского Общества Кардиологов 2016 г. было опубликовано 4 аннотации, посвящённые эффективности использования ПАТ у пациентов с ИБС (страницы 1835, 4214, 5598, 5601).

Исследования показывают значительное снижение риска серьезных кардиальных событий (ОР 0,58, 95% ДИ 0,42–0,80, $p = 0,001$), тромбоза стента (ОР 0,60, 95% ДИ 0,41–0,87, $p = 0,008$) и инфаркта миокарда (ОР 0,43, 95% ДИ 0,21–0,88, $p = 0,02$) по сравнению с группой пациентов без ПАТ. Тем не менее, не было обнаружено значимого различия по сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,77, 95% ДИ 0,51–1,16, $p = 0,21$), кровотечениям (ОР 0,96, 95% ДИ 0,81–1,13, $p = 0,59$) и инсульту (ОР 0,81, 95% ДИ 0,39–1,66, $p = 0,57$). Эффективность ПАТ в снижении серьезных кардиальных событий проявлялась в основном у пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне стандартной терапии (ОР 0,46, 95% ДИ 0,27–0,80, $p = 0,006$). Однако гетерогенность была существенной относительно серьезных кардиальных событий ($\text{Chi}^2 = 58,71$, $p < 0,00001$, $I^2 = 81\%$) и инфаркта миокарда ($\text{Chi}^2 = 35,57$, $p < 0,00001$, $I^2 = 78\%$), для определения которой использовался регрессионный анализ и анализ подгрупп. Результаты показали, что польза ПАТ не зависит линейно от времени наблюдения ($p = 0,068$), не было выявлено различий через 1, 6 и 12 месяцев ($\text{Chi}^2 = 8,90$, $p = 0,01$, $I^2 = 77,5\%$).

Хотя количество исследований в каждой подгруппе было небольшим, не было замечено очевидной гетерогенности (оптическая трансмиссионная агрегометрия (ОТА)): $\text{Chi}^2 = 0,63$, $p = 0,43$, $I^2 = 0\%$; многоэлектродная агрегометрия (МЭА): $\text{Chi}^2 = 1,36$, $p = 0,51$,

$I^2 = 0\%$; VerifyNow: $\text{Chi}^2 = 0,96$, $p = 0,62$, $I^2 = 0\%$; вазодилататор стимулированный фосфопротеин (VASP): $\text{Chi}^2 = 7,04$, $p = 0,03$, $I^2 = 72\%$). Было обнаружено, что все методы могут принести очевидную пользу, кроме методов VerifyNow и VASP (ОТА: ОР 0,55, 95% ДИ 0,37–0,83, $p = 0,004$; МЭА: ОР 0,47, 95% ДИ 0,32–0,67, $p < 0,0001$; генетическое тестирование CYP2C19: ОР 0,29, 95% ДИ 0,14–0,64, $p = 0,002$; VerifyNow: ОР 1,08, 95% ДИ 0,98–1,19, $p = 0,12$; VASP: ОР 0,15, 95% ДИ 0,02–1,00, $p = 0,05$) [14, 19, 21, 22].

Анализ чувствительности выполнялся методом Trim & Fill, и никаких очевидных различий до и после его выполнения не было обнаружено, чем подтверждается надежность полученных результатов (Табл. 2). Другой анализ чувствительности был выполнен путем исключения исследований на основе анализа подгрупп. Было показано, что VerifyNow является наименее точным методом, поэтому были обработаны все результаты без исследований с использованием VerifyNow, и получены аналогичные результаты (Табл. 3). В соответствии с графиком воронки (Рис. 2) и регрессией Эггера (Табл. 2) обнаружены очевидные смещения данных публикаций относительно серьезных кардиальных событий (смещение: -2,726, 95% ДИ от -3,657 до -1,796, $p < 0,001$), сердечно-сосудистой смертности (смещение: -1,741, 95% ДИ, от -2,472 до -1,010, $p < 0,001$), инфаркта миокарда (смещение: -1,649, 95% ДИ от -3,090 до -0,207, $p = 0,030$) и тромбоза стента (смещение: -1,582, 95% ДИ от -2,801 до -0,362, $p = 0,016$).

Таким образом, в последние годы в медицине большое внимание уделяется измерению агрегации тромбоцитов и генетическому анализу полиморфизмов, определяющих резистентность к ДАТ. Появление ПАТ уменьшило риск развития серьезных кардиальных событий после коронарного стентирования, особенно у пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов [25].

Таблица 2. Систематическая ошибка и анализ чувствительности

Table 2. Systematic error and sensitivity analysis

	Регрессия Эггера / Egger's regression		Метод / method Trim & Fill	Метод / method Trim & Fill		
	Смещение (95% ДИ) / Bias (95% CI)	P		Итерация / Iteration	ОР (95% ДИ) / RR (95% CI)	
					До / before Trim & Fill	После / after Trim & Fill
MACE	-2,726 (-3,657 до -1,796)	0,000	2	0,58 (0,42–0,80)	0,58 (0,42–0,80)	
СССЗ / Cardiovascular mortality	-1,741 (-2,472 до -1,010)	0,000	2	0,77 (0,51–1,16)	0,77 (0,51–1,16)	
ИМ / MI	-1,649 (-3,090 до -0,207)	0,030	2	0,43 (0,21–0,88)	0,43 (0,21–0,88)	
Инсульт / Stroke	-1,188 (-3,153 до 0,777)	0,169	2	0,81 (0,39–1,66)	0,81 (0,39–1,66)	
ТС / ST	-1,582 (-2,801 до -0,362)	0,016	2	0,60 (0,41–0,87)	0,60 (0,41–0,87)	
Кровотечение / Bleeding	-0,246 (-1,155 до 0,663)	0,566	2	0,96 (0,81–1,13)	0,96 (0,82–1,12)	

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ОР – относительный риск; СССР – смерть от сердечно-сосудистого заболевания; ТС – тромбоз стента.

Note: CI – confidence interval; MACE – major adverse cardiac events; MI – myocardial infarction; RR – relative risk; ST – stent thrombosis.

Таблица 1. Особенности исследований, включенных в метаанализ
Table 1. Brief description of the studies included in the meta-analysis

Автор исследования / Author	Год / Year	Диагноз / Diagnosis	Метод тестирования агрегации тромбоцитов / Platelet aggregation testing method	ВОРТ / High platelet reactivity	Время тестирования агрегации тромбоцитов / Time of platelet aggregation testing	Терапия / Therapy	N пациентов в контрольной группе / N of patients in control group	N пациентов в группе ПАТ / N of patients in PACT group	Время наблюдения / Follow up	MACE	Оценка кровотечения / Bleeding evaluation
Bonello L.	2008	Безболевая ишемия (20,4%), стенокардия напряжения (33,3%), ОКС без ST (46,3%). Агр. тромбо. >50% / silent myocardial ischemia (20,4%), stable angina (33,3%), non ST ACS (46,3%). Platelet aggregation >50%	VASP	>50% ИРТ / >50% PRI	12 ч после каждого доз. КЛО (до 3 раз) пока ИРТ <50% / 12 hours after each addition of clopidogrel (up to 3 times) until <50% PRI	Нагрузка КЛО / loading dose of clopidogrel	84	78	1 мес / 1 month	СССЗ, подтвержденный ТС, рецидив ОКС / cardiovascular death, proven ST, recurrent ACS	TIMI
Bonello L.	2009	Безболевая ишемия (19,8%), стенокардия напряжения (28,7%), ОКС (51,5%). Агр. тромбо. >50% / silent myocardial ischemia (19,8%), stable angina (28,7%), ACS (51,5%). Platelet aggregation >50%	VASP	>50% ИРТ / >50% PRI	12 ч после каждого доз. КЛО (до 3 раз) пока ИРТ <50% / 12 hours after each addition of clopidogrel (up to 3 times) until <50% PRI	Нагрузка КЛО / loading dose of clopidogrel	215	214	1 мес / 1 month	СССЗ, экстр. реваскуляризация, рецидив ОКС / cardiovascular death, emergent revascularization, recurrent ACS	TIMI
Wang X.D.	2011	Рецидив стенокардии (50%), безболевая ишемия (30,1%), ОКС без ST (19,9%). Агр. тромбо. >50% / recurrent angina (50%), silent myocardial ischemia (30,1%), non-ST-elevation ACS (19,9%). Platelet aggregation >50%	VASP	>50% ИРТ / >50% PRI	1, 3, 6, 9, 12 мес / 1, 3, 6, 9, 12 months	Изм. дозы КЛО / change the dose of clopidogrel	156	150	1 год / 1 year	СССЗ, подтвержденный ТС, рецидив ОКС / cardiovascular death, proven ST, recurrent ACS	TIMI
Price M.J. (GRAVITAS)	2011	Стенокардия напряжения (60,2%), ОКС без ST (39,8%) и ВОРТ / Stable angina (60,2%), non-ST-elevation ACS (39,8%)	VerifyNow	≥230 EPT / ≥230 PRU	1, 6 мес / 1, 6 months	Изм. Дозы КЛО / change the dose of clopidogrel	1105	1109	6 мес / 6 months	СССЗ, нефатальный ИМ / cardiovascular death, nonfatal MI	GUSTO
Collet J.P. (ARCTIC)	2012	ИБС (27% ОКС) / CAD (27% ACS)	VerifyNow	≥550 EPT для АСП, ≥235 EPT для КЛО / ≥550 PRU for aspirin, ≥235 for clopidogrel	1 день (до ЧКВ), 2-4 нед / 1 day (before PCI), 2-4 weeks	АСП + инг. Пб/Ппа, изм. дозы КЛО, зам. на ПРА / aspirin + Пб/IIIa inhibitor, change the dose of clopidogrel, sub. for prasugrel	1227	1213	1 год / 1 year	Смерть, ИМ, инсульт, ТИА, экстр. Реваскуляризация / death, MI, stroke, TIA, emergent revascularization	STEEPLE
Hazarbasanov D	2012	ОКС, либо стенокардия напряжения / ACS or stable angina	МЭА / MEA	>46 ЕД / >46 U	1 день / 1 day	Нагрузка КЛО / loading dose of clopidogrel	95	97	6 мес / 6 months	СССЗ, ИМ, инсульт, ТС / cardiovascular death, MI, stroke, ST	TIMI
Tang F.K.	2012	ИБС + резистентность к АСП и КЛО / IHD + aspirin and clopidogrel resistance	ТЭГ / TEG	Скор. Инг. АСП >50%, Скор. Инг. КЛО >50% / aspirin and clopidogrel inhibition >50%	1 нед / week, 1, 3, 6, 9, 12 мес / month	Изм. дозы КЛО или АСП / change the dose of clopidogrel or aspirin	30	30	1 год / year	СССЗ, подтвержденный ТС, рецидив ОКС / cardiovascular death, proven ST, ACS relapse	Жизнеугрожающее кровотечение / life threatening bleeding
Roberts J.D.	2012	ОКС без ST (37,4%) и стенокардия напряжения / non-ST-elevation ACS (37,4%) and stable angina	СУР2С19 генетическое тестирование / СУР2С19 genetic test	-	Во время рандомизации / during randomization	Зам. КЛО на ПРА / change clopidogrel for prasugrel	96	91	1 мес / 1 month	СССЗ, нефатальный ИМ / cardiovascular death, nonfatal MI	TIMI
Xie X.	2013	ОКС / ACS	СУР2С19 генетическое тестирование / СУР2С19 genetic test	-	Во время рандомизации / during randomization	Изм. дозы КЛО или доп. ЦДЛ / change the dose of clopidogrel or + cilostazol	299	301	6 мес / 6 months	Смерть, ИМ, инсульт, ТИА / death, MI, stroke, TIA	BARC

Samardzic J.	2014	ОКС + ВОРТ / ACS + high platelet reactivity	МЭА / МЕА	>46 ЕД / >46 U	1, 2, 3, 7 день; 1, 2, 3, 6, 9, 12 мес / 1, 2, 3, 7 days; 1, 2, 3, 6, 9, 12 months	Изм. дозы КЛО / change the dose of clopidogrel	44	43	1 год / 1 year	Смерть, нефат. ИМ, РДС, инсульт / death, nonfatal MI, TVR, stroke	BARC
Siller-Matula M. (MADONNA)	2015	ИБС и плановое ЧКВ (63,2%), экстренное ЧКВ (36,8%) / CAD and elective PCI (63,2%), emergent PCI (36,8%)	МЭА / МЕА	≥50 ЕД / ≥50 U	1 день после ЧКВ) и нагрузки КЛО или зам. на ПРА / 1 day (after PCI) and loading dose of clopidogrel or sub. for prasugrel	Повт. Нагрузка КЛО или зам. на ПРА / loading dose of clopidogrel or sub. for prasugrel	395	403	1 год / 1 year	Смерть, ИМ, подтвержденный или возможный ТС / death, MI, proven or possible ST	ТМІ
Zhu H.C.	2015	ОКС / ACS	СТА / LTA	<10%	При поступлении и 1 день после нагрузки КЛО, 3 дня после ЦИЛ / on admission, 1 day after loading dose of clopidogrel, 3 days after cilostazol	Доп. 6 мес ЦИЛ / + 6 months of cilostazol	151	154	1 год / 1 year	Смерть, ИМ, РДС, инсульт / death, MI, TVR, stroke	ТМІ
Li Y.	2015	ОКС + ВОРТ / ACS + high platelet reactivity	СТА / LTA	Нет данных / no data	1 и 2 день после нагрузки КЛО, 1 мес / 1 and 2 day after clopidogrel loading dose, 1 month	Изм. дозы КЛО или доп. 6 мес ЦИЛ / change the dose of clopidogrel or + 6 months of cilostazol	280	560	1 год / 1 year	Смерть, нефат. ИМ, РДС, инсульт / death, nonfatal MI, TVR, stroke	ТМІ
Cavla G. (ANTARCTIC)	2016	ОКС / ACS	VerifyNow	≥208 EPT / ≥208 PRU	2, 4 нед / 2,4 weeks	Изм. дозы ПРА или зам. на КЛО / change the dose of prasugrel or sub. for clopidogrel	442	435	1 год / 1 year	СССЗ, ИМ, инсульт / cardiovascular mortality, MI, stroke	BARC
Koltowski L.	2017	Стенокардия напряжения / Stable angina	VerifyNow	≥208 EPT / ≥208 PRU	1 и 2 день / days 1 and 2, 1 мес / 1 month	Повт. Нагрузка КЛО или зам. на ПРА / loading dose of clopidogrel or sub. for prasugrel	14	36	1 мес / 1 month	СССЗ, ИМ, подтвержденный ТС / cardiovascular mortality, MI, proven ST	BARC

Примечание: АСП – аспирин; ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов; ЕРТ – единицы реактивности тромбоцитов; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИРТ – индекс реактивности тромбоцитов; КЛО – клопидогрел; МЭА – многоэлектродная агрегометрия; ОКС – острый коронарный синдром; ОКС on ST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ПРА – прасугрел; РДС – ревааскуляризация целевого сосуда; СССР – смерть от сердечно-сосудистого заболевания; СТА – световая трансмиссионная агрегометрия; ТАА – транзиторная ишемическая атака; ТС – тромбоз стента; ТЭГ – тромбоэластография; ЦИЛ – цилостазол; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; BARC – критерии кровотечения Академического исследования безопасности и эффективности исследования действия стрептокиназы и т-ПА при окклюзии коронарных артерий; STEEPLE – Критерии кровотечения Международного рандомизированного исследования фосфопротеин.
Note: ACS – acute coronary syndrome; CAD – coronary artery disease; LTA – light transmission aggregometry; MACE – major adverse cardiac events серьезные кардиальные события; MEA – multielectrode aggregometry; MI – myocardial infarction; non-ST-elevation ACS – non-ST segment elevation acute coronary syndrome; PCI – percutaneous coronary intervention; PRI – platelet reactivity index; PRU – platelet reactivity unit; ST – stent thrombosis; TEG – thromboelastography; TIA – transient ischemic attack; TVR – target vessel revascularization; BARC – “Bleeding Academic Research Consortium criteria”; GUSTO – “Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries criteria”; STEEPLE – “Safety and Efficacy of Enoxaparin in Percutaneous Coronary Intervention Patients, an International Randomized Evaluation”; TMI – “Thrombolysis In Myocardial Infarction”; VASP – “vasodilator-stimulated phosphoprotein”.

Обсуждение

В настоящее время доступно много методов определения агрегации тромбоцитов. В исследовании [26], опубликованном в JAMA в 2010 г., сравнивались взаимосвязи между разными методами и клиническими исходами у 1069 пациентов, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство, стентирование коронарных артерий и принимающих клопидогрел с 2005 по 2007 гг. Пациенты наблюдались в течение 1 года. Результаты показали, что использование методов определения агрегации тромбоцитов значительно связано с первичной конечной точкой. Однако прогностическая точность была небольшой. Например, ни один из методов не предоставил точную прогностическую информацию для выявления пациентов с низким и высоким риском кровотечения после имплантации стента.

Результаты данного метаанализа показали, что превентивный эффект ПАТ по отношению к серьезным кардиальным событиям был наиболее значим в течение 1 года наблюдения (1 месяц: ОР 0,06, 95% ДИ 0,01–0,29, $p = 0,0006$; 6 месяцев: ОР 0,44, 95% ДИ 0,14–1,42, $p = 0,17$; 12 месяцев: ОР 0,68, 95% ДИ 0,50–0,93, $p = 0,01$; гетерогенность подгрупп: $\text{Chi}^2 = 8,90$, $p = 0,01$).

Анализ подгрупп выявил эффективность ПАТ с использованием всех методов измерения агрегации тромбоцитов, кроме VerifyNow. Однако статистически значимых различий между методами обнаружено не было [24, 27].

Несколько фармакогенетических исследований показали связь полиморфизма генов, резистентности к ДАТ и вероятности серьезных кардиальных событий [28, 29]. Полиморфизмы присутствуют во многих генах: P2Y12, GP IIb/IIIa, GP Ia/IIa, GP Ib/IX/V, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5, COX-1, COX-2 и ABCB1 [29, 30]. Эффективность антиагрегантного действия клопидогрела определяется преимущественно поли-

морфизмом гена CYP2C19 [31, 32]. Обладатели нефункционирующего гена (CYP2C19*2,*3) резистентны к антиагрегантному действию клопидогрела [33], а обладатели гена (CYP2C19*17) имеют повышенный риск кровотечения при использовании клопидогрела [34].

Клопидогрел и прасугрел относятся к тииенопиридиновым пролекарствам, которым необходим CYP450 для возможности перехода в активное вещество. Однако только 15% всего клопидогрела способно последовательно пройти два процесса оксидации для перехода в активное вещество [35]. В этих процессах участвуют ферменты CYP2C19,

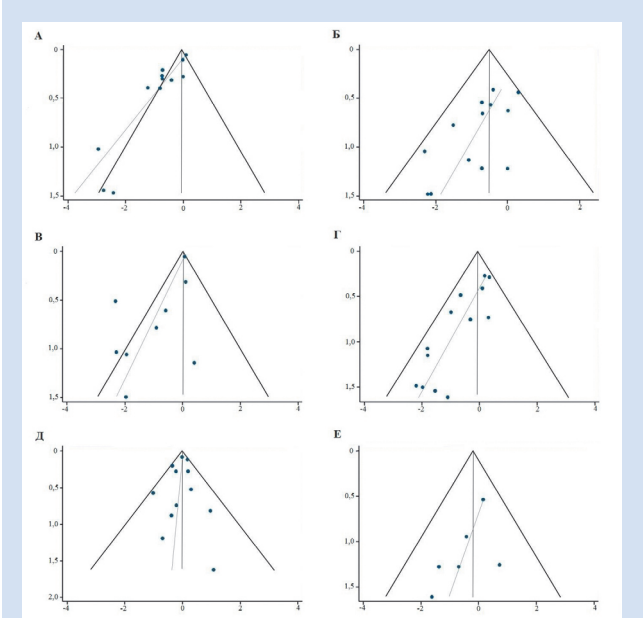


Рисунок 2. График воронки. А. Подгруппа серьезных кардиальных событий (MACE); Б. Подгруппа тромбоза стента (ТС); В. Подгруппа инфаркта миокарда (ИМ); Г. Подгруппа смерти от сердечно-сосудистого заболевания (СССЗ); Д. Подгруппа кровотечения; Е. Подгруппа инсульта

Figure 2. Funnel plot. А. MACE subgroup; Б. Stent thrombosis subgroup; В. Myocardial infarction subgroup; Г. Cardiovascular mortality; Д. Bleeding subgroup; Е. Stroke subgroup.

Таблица 3. Анализ чувствительности до и после исключения VerifyNow						
Table 3. Sensitivity analysis before and after exclusion of VerifyNow						
	До исключения / Before elimination			После исключения / After elimination		
	Количество исследований / Number of studies	ОР (95% ДИ) / RR (95% CI)	P	Количество исследований / Number of studies	ОР (95% ДИ) / RR (95% CI)	P
MACE	14	0,58 (0,42–0,80)	0,001	10	0,44 (0,32–0,59)	0,00001
СССЗ / Cardiovascular mortality	14	0,77 (0,51–1,16)	0,21	10	0,60 (0,34–1,06)	0,08
ИМ / MI	9	0,43 (0,21–0,88)	0,02	7	0,25 (0,11–0,54)	0,0005
Инсульт / Stroke	6	0,81 (0,39–1,66)	0,57	5	0,56 (0,20–1,57)	0,27
ТС / ST	14	0,60 (0,41–0,87)	0,008	10	0,44 (0,27–0,70)	0,0006
Кровотечение / Bleeding	15	0,96 (0,81–1,13)	0,59	11	0,89 (0,65–1,21)	0,46

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; MACE – “major adverse cardiac events” серьезные кардиальные события; ОР – относительный риск; СССРЗ – смерть от сердечно-сосудистого заболевания; ТС – тромбоз стента.

Note: CI – confidence interval; MI – myocardial infarction; ST – stent thrombosis; RR – relative risk.

CYP3A4/5 и CYP1A2, в то время как 50% всего прасугрела переходит в активное вещество под воздействием CYP3A4 и CYP2B6 [36].

Первые результаты связи между функционированием CYP2C19*2 и эффективностью клопидогрела появились в 2006 г. [37]. Последующие исследования подтвердили полученные данные [38–40]. Затем было описано усиливающее действие CYP2C19*17 на эффективность клопидогрела [41]. Также было замечено, что полиморфизм генов незначительно влияет на эффективность прасугрела [42–44].

В абсорбции клопидогрела и прасугрела участвует белок, кодируемый геном ABCB1. У пациентов с геном ABCB1, имеющие полиморфизм C3435T, наблюдается снижение абсорбции и количества продуктов метаболизма клопидогрела в крови [45]. Исследование TRITON-TIMI 38 выявило, что данный полиморфизм гена связан с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда и инсульта у пациентов, принимающих клопидогрел [44]. Однако исследование GIFT не показало влияния полиморфизма гена ABCB1 на результаты лечения пациентов с использованием клопидогрела [46].

В многочисленных исследованиях изучалось влияние других полиморфизмов генов, таких как CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5, P2Y12 и других, на вариабельность ответа клопидогрела, но статистически значимых результатов получено не было [36]. В исследовании GIFT изучалась корреляция между полиморфизмами 17 генов и реактивностью тромбоцитов у 1028 пациентов, получавших антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой и высокими дозами клопидогрела до и после ангиопластики и стентирования коронарных артерий. Было установлено, что только полиморфизм CYP2C19*2 был связан с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов [46].

Тикагрелор является эффективным антиагрегантом, не относящимся к тиенопиридинам. Он был одобрен для использования в 2011 г. у пациентов с острым коронарным синдромом. Имеются ограниченные фармакогене-

тические исследования тикагрелора. В анализе подгрупп исследований DISPERSE и DISPERSE-2 изучалась корреляция между полиморфизмами генов P2Y12, P2Y1, ITGB3 и эффективностью тикагрелора. Не было найдено статистически значимого влияния определенных полиморфизмов генов на эффективность тикагрелора [47]. Кроме того, исследования RESPOND и ONSET/OFFSET показали, что эффективность тикагрелора не связана с полиморфизмом генов CYP2C19 и ABCB1 [48]. Затем на основании данных исследования PLATO было также подтверждено отсутствие влияния полиморфизмов генов на результаты лечения тикагрелором [49, 50].

Заключение

На основании данных проведенного метаанализа можно сделать вывод, что персонализированная антиагрегантная терапия статистически значимо снижает риск развития тромбоза стента, инфаркта миокарда и других серьезных кардиальных событий при стентировании коронарных артерий.

Благодарность

Благодарность выражается всем сотрудникам, способствующим проведению данного метаанализа.

Конфликт интересов

Д.Г. Гительзон заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Файбушевич заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Максимкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.И. Веретник заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Э. Васильев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Гительзон заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Рогов заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.И. Данишян заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Гительзон Даниил Георгиевич, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского Института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3957-3688, **ResearcherID**: M-6423-2014

Файбушевич Александр Георгиевич, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского Института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7998-3051

Максимкин Даниил Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского Института Федерального государственного автономного образовательного учреждения

Author Information Form

Gitelson Daniil G., PhD student at the Surgical Department with a course of pediatric surgery, Medical Institute, RUDN University Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3957-3688, **ResearcherID**: M-6423-2014

Faibushevich Alexander G., Head of the Surgical Department with a course of pediatric surgery, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7998-3051

Maximkin Daniil A., PhD, Associate Professor at the Surgical Department with a course of pediatric surgery, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russian Federation; **ResearcherID**: 5117-2019

высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация; **ResearcherID:** 5117-2019

Веретник Галина Ивановна, кандидат медицинских наук, заведующая учебной частью кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского Института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация; **ResearcherID:** 5110-2019

Васильев Александр Эдуардович, кандидат медицинских наук, врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6550-1939, **ResearcherID:** I-5192-2017

Гительзон Екатерина Александровна, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского Института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3871-5530, **ResearcherID:** D-4758-2017

Рогов Дмитрий Анатольевич, врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1926-9021, **ResearcherID:** D-8134-2017

Данишян Карен Исмаилович, доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6732-8286

Veretnik Galina I., PhD, Curriculum Director of the Surgical Department with a course of pediatric surgery, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russian Federation; **ResearcherID:** 5110-2019

Vasiliev Alexander E., MD, PhD, interventional cardiologist at the National Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6550-1939, **ResearcherID:** I-5192-2017

Gitelson Ekaterina A., PhD student at the Surgical Department with a course of pediatric surgery, Medical Institute, RUDN University Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3871-5530, **ResearcherID:** D-4758-2017

Rogov Dmitry A., MD, interventional cardiologist at the National Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1926-9021, **ResearcherID:** D-8134-2017

Danishian Karen I., PhD, Head of the Surgical Department, National Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6732-8286

Вклад авторов в статью

ГДГ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ФАГ – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

МДА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ВГИ – вклад в дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ВАЭ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ГЕА – вклад в дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

РДА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ДКИ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

GDG – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

FAG – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

MDA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

VGI – contribution to the design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

VAE – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

GEA – contribution to the design of the study, data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

RDA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

DKI – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A., Brindis R.G., Fihn S.D., Fleisher L.A. et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2016; 134(10): e123–e155. doi: 10.1161/CIR.0000000000000404.
2. Kolh P., Windecker S., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 46(4): 517–592. doi: 10.1093/ejcts/ezu366.
3. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L., O'Connor C.M. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003; 107(23): 2908–2913. doi: 10.1161/01.CIR.0000072771.11429.83
4. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V., Shechter M., Beinart R., Goldenberg I. et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent athero-thrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 109(25): 3171–3175. doi: 10.1161/01.CIR.0000130846.46168.03
5. Tantry U.S., Bonello L., Aradi D., Price M.J., Jeong Y.H., Angiolillo D.J. et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(24): 2261–2273. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.101.
6. Siller-Matula J.M., Trenk D., Schrör K., Gawaz M., Kristensen S.D., Storey R.F. et al. Response variability to P2Y₁₂ receptor inhibitors: expectations and reality. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013; 6(11): 1111–1128. doi: 10.1016/j.jcin.2013.06.011.
7. Sofi F., Giusti B., Marcucci R., Gori A.M., Abbate R., Gensini G.F. Cytochrome P450 2C19*2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2011; 11(3): 199–206. doi: 10.1016/j.jcin.2013.06.011.
8. Winter M.P., Koziński M., Kubica J., Aradi D., Siller-Matula J.M. Personalized antiplatelet therapy with P2Y₁₂ receptor inhibitors: benefits and pit-falls. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2015; 11(4): 259–280. doi: 10.5114/pwki.2015.55596.
9. Huber K. Genetic variability in response to clopidogrel therapy: clinical implications. *Eur Heart J*. 2010; 31(24): 2974–2976. doi: 10.1093/eurheartj/ehq329.
10. Osnabrugge R.L., Head S.J., Zijlstra F., Ten Berg J.M., Hunink M.J., Kappetein A.P. et al. A systematic review and critical assessment of 11 discordant meta-analyses on reduced function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes in clopidogrel users. *Genet Med*. 2015; 17(1): 3–11. doi: 10.1038/gim.2014.76.
11. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S., Tanguay J.F., Angiolillo D.J., Spriggs D. et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011; 305(11): 1097–1105. doi: 10.1001/jama.2011.290.
12. Collet J.P., Cuisset T., Range G., Cayla G., Elhadad S., Pouillot C. et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2012; 367(22): 2100–2109. doi: 10.1056/NEJMoa1209979.
13. Samardzic J., Krpan M., Skoric B., Pasalic M., Petricevic M., Milicic D. Serial clopidogrel dose adjustment after platelet function testing improves outcome of acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention with high on-treatment platelet reactivity. *J Thromb Thrombolysis*. 2014; 38(4): 459–469. doi: 10.1007/s11239-014-1087-0.
14. Xie X., Ma Y.T., Yang Y.N., Li X.M., Zheng Y.Y., Ma X. et al. Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *Int J Cardiol*. 2013; 168(4): 3736–3740. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.014.
15. Siller-Matula J.M., Gruber C., Francesconi M., Dechant C., Jilma B., Delle-Karth G. et al. The net clinical benefit of personalized antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Sci (Lond)*. 2015; 128(2): 121–130. doi: 10.1042/CS20140310.
16. Tang F.K., Lin L.J., Hua N., Lu H., Qi Z., Tang X.Z. Earlier application of loading doses of aspirin and clopidogrel decreases rate of recurrent cardio-vascular ischemic events for patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl)*. 2012; 125(4): 631–638.
17. Roberts J.D., Wells G.A., Le May M.R., Labinaz M., Glover C., Froeschi M. et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2012; 379(9827): 1705–1711. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60161-5.
18. Hazarbasanov D., Velchev V., Finkov B., Postadjian A., Kostov E., Rifai N. et al. Tailoring clopidogrel dose according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of ischemic complications after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 34(1): 85–90. doi: 10.1007/s11239-012-0684-z.
19. Wang X.D., Zhang D.F., Zhuang S.W., Lai Y. Modifying clopidogrel maintenance doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index improves clinical outcome in patients with clopidogrel resistance. *Clin Cardiol*. 2011; 34(5): 332–338. doi: 10.1002/clc.20884.
20. Bonello L., Camoin-Jau L., Armero S., Como O., Argues S., Burignat-Bonello C. et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol*. 2009; 103(1): 5–10. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.048.
21. Bonello L., Camoin-Jau L., Arques S., Boyer C., Panagides D., Wittenberg O. et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(14): 1404–1411. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.044.
22. Zhu H.C., Li Yi., Guan S.Y., Li Z., Wang X.Z., Jing Q.M. et al. Efficacy and safety of individually tailored antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome after coronary stenting: a single center, randomized, feasibility study. *J Geriatr Cardiol*. 2015; 12(1): 23–29. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.01.003.
23. Li Y., Han Y., Guan S., Zhang Q.Y., Wang X.Z., Hing Q.M. et al. Optimal- vs. standard-antiplatelet therapy on platelet function and long-term clinical outcomes in patients with high on-treatment platelet reactivity: 2-year outcomes of the multicentre, randomized Optimal antiPlatelet Therapy (OPT) trial. *Eur Heart J Suppl*. 2015; 17(suppl B): B23–B31.
24. Cayla G., Cuisset T., Silvain J., Leclercq F., Manzo-Silberman S., Saint-Etienne C. et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2016; 388(10055): 2015–2022. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31323-X.
25. Koltowski L., Tomaniak M., Aradi D., Huczek Z., Filipiak K.J., Kochman J. et al. Optimal antiplatelet pharmacotherapy guided by bedside genetic or functional TESTING in elective PCI patients: A pilot study: ONSIDE TEST pilot. *Cardiol J*. 2017; 24(3): 284–292. doi: 10.5603/CJ.a2017.0026.
26. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J., Kelder J.C., Ruven H.J., Bal E.T. et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010; 303(8): 754–762. doi: 10.1001/jama.2010.181.
27. Aradi D., Kirtane A., Bonello L., Gurbel P.A., Tantry U.S., Huber K. et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y₁₂-

inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2015; 36(27): 1762–1771. doi: 10.1093/eurheartj/ehv104.

28. Collet J.P., Hulot J.S., Pena A., Villard E., Esteve J.B., Silvain J. et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009; 373(9660): 309–317. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61845-0.

29. Simon T., Verstuyt C., Mary-Krause M., Quteineh L., Drouet E., Meneveau N. et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009; 360(4): 363–375. doi: 10.1056/NEJMoa0808227.

30. Beitelshes A.L., Voora D., Lewis J.P. Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: applications and significance of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2015; 8: 43–61. doi: 10.2147/PGPM.S52900

31. Campo G., Miccoli M., Tebaldi M., Marchesini J., Fileti L., Monti M., et al. Genetic determinants of on-clopidogrel high platelet reactivity. *Platelets*. 2011; 22(6): 399–407. doi: 10.3109/09537104.2011.579648.

32. Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P., Gandhi A., Ryan K., Horenstein R.B. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009; 302(8): 849–857. doi: 10.1001/jama.2009.1232.

33. Mega J.L., Hochholzer W., Frelinger A.L., Kluk M.J., Angiolillo D.J., Kereiakes D.J. et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA*. 2011; 306(20): 2221–2228. doi: 10.1001/jama.2011.1703.

34. Sibbing D., Koch W., Gebhard D., Schuster T., Braun S., Stegherr J. et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010; 121(4): 512–518. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194.

35. Sangkuhl K., Klein T., Altman R. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2010; 20(7): 463–465. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283385420

36. Ancrenaz V., Daali Y., Fontana P., Besson M., Samer C., Dayer P. et al. Impact of genetic polymorphisms and drug-drug interactions on clopidogrel and prasugrel response variability. *Curr Drug Metab*. 2010; 11(8): 667–677. doi: 10.2174/138920010794233521

37. Hulot J.S., Bura A., Villard E., Azizi M., Remones V., Goyenvalle C. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*. 2006; 108(7): 2244–2247. doi: 10.1182/blood-2006-04-013052

38. Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P., Gandhi A., Ryan K., Horenstein R.B. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009; 302(8): 849–857. doi: 10.1001/jama.2009.1232.

39. Hochholzer W., Trenk D., Fromm M.F., Valina C.M., Startz C., Besterhorn et al. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after load and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing

elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(22): 2427–2434. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.031.

40. Fontana P., James R., Barazer I., Berdague P., Schved J.F., Rebsamen M. et al. Relationship between paraoxonase-1 activity, its Q192R genetic variant and clopidogrel responsiveness in the ADRIE study. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(8): 1664–1666. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04409.x.

41. Lewis J.P., Stephens S.H., Horenstein R.B., O'Connell J.R., Ryan K., Peer C.J. et al. The CYP2C 19*17 variant is not independently associated with clopidogrel response. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(9): 1640–1646. doi: 10.1111/jth.12342.

42. Franken C.C., Kaiser A.F., Kruger J.C., Overbeck K., Mugge A., Neubauer H. Cytochrome P450 2B6 and 2C9 genotype polymorphism—a possible cause of prasugrel low responsiveness. *Thromb Haemost*. 2013; 110(1): 131–140. doi: 10.1160/TH13-01-0021

43. Cuisset T., Loosveld M., Morange P.E., Quilici J., Moro P.J., Saut N. et al. CYP2C19*2 and *17 alleles have a significant impact on platelet response and bleeding risk in patients treated with prasugrel after acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5(12): 1280–1287. doi: 10.1016/j.jcin.2012.07.015.

44. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., Shen L., Walker J.R., Simon T. et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet*. 2010; 376(9749): 1312–1319. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61273-1.

45. Taubert D., von Beckerath N., Grimberg G., Lazar A., Jung N., Goesser T. et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 80(5): 486–501. doi: 10.1016/j.clpt.2006.07.007

46. Price M.J., Murray S.S., Angiolillo D.J., Lillie E., Smith E.N., Tisch R.L. et al. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(22): 1928–1937. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.068.

47. Storey R.F., Melissa Thornton S., Lawrance R., Husted S., Wickens M., Emanuelsson H. et al. Ticagrelor yields consistent dose-dependent inhibition of ADP-induced platelet aggregation in patients with atherosclerotic disease regardless of genotypic variations in P2RY12, P2RY1, and ITGB3. *Platelets*. 2009; 20(5): 341–348. doi: 10.1080/09537100903075324.

48. Tantry U.S., Bliden K.P., Wei C., Storey R.F., Armstrong M., Butler K. et al. First analysis of the relation between CYP2C19 genotype and pharmacodynamics in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel: the ONSET/OFF-SET and RESPOND genotype studies. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3(6): 556–566. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.958561

49. Akerblom A., Eriksson N., Wallentin L., Siegbahn A., Barratt B.J., Becker R.C. et al. PLATO Investigators. Polymorphism of the cystatin C gene in patients with acute coronary syndromes: Results from the PLATElet inhibition and patient Outcomes study. *Am Heart J*. 2014; 168(1): 96–102. doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.010.

50. Varenhorst C., Eriksson N., Johansson A., Barratt B.J., Hagstrom E., Akerblom A. et al. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015; 36(29): 1901–1912. doi: 10.1093/eurheartj/ehv116.

Для цитирования: Д.Г. Гительзон, А.Г. Файбушевич, Д.А. Максимкин, Г.И. Веретник, А.Э. Васильев, Е.А. Гительзон, Д.А. Rogov, К.И. Данишян. Эффективность персонализированной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий: метаанализ. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4): 26-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-26-36

To cite: D.G. Gitelson, A.G. Faibushevich, D.A. Maximkin, G.I. Veretnik, A.E. Vasiliev, E.A. Gitelson, D.A. Rogov, K.I. Danishian. Effectiveness of personalized antiplatelet therapy in patients undergoing coronary stenting: meta-analysis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (4): 26-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-26-36



УДК 616.127-005.8-07

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-37-45

ШКАЛА GRACE 2.0 ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА: КАКОЙ ИЗ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ИСПОЛЬЗОВАТЬ?

В.А. Кокорин¹ ✉, М.Н. Арефьев², И.Г. Гордеев¹

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, 1, Москва, Российская Федерация, 117997; ²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Вешняковская, 23, Москва, Российская Федерация, 111539

Основные положения

• Впервые изучена возможность включения результатов количественного и качественного определения сБСЖК в шкалу GRACE 2.0 для прогнозирования течения ОКС в период стационарного лечения и 12 месяцев наблюдения. сБСЖК не уступает традиционным маркерам повреждения миокарда (сердечным тропонинам и МВ-КФК) в эффективности предсказания развития летального исхода, а также летального исхода и/или ОИМ, и может использоваться для стратификации риска у больных ОКС в составе шкалы GRACE 2.0.

Цель	Сравнить эффективность прогнозирования течения острого коронарного синдрома (ОКС) с помощью шкалы GRACE 2.0 при включении в нее результатов определения различных маркеров повреждения миокарда (МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК), сердечного тропонина I, определенного методами стандартной и высокой чувствительности (сТн I и вчТн I), и сердечного белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК)).
Материалы и методы	В исследование включены 183 пациента с верифицированным диагнозом «ОКС». Больным при поступлении проводилось количественное определение уровня МВ-КФК, сТн I, вчТн I и сБСЖК, а также качественная оценка содержания сБСЖК с помощью иммунохроматографических экспресс-тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК». Оценку риска летального исхода в стационаре и в течение 12 месяцев наблюдения, а также летального исхода и/или развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) в течение 12 месяцев, выполняли с помощью шкалы GRACE 2.0 с поочередным использованием результатов определения различных кардиомаркеров. Эффективность полученных прогностических шкал оценивали с помощью ROC-анализа и сопоставления показателей площади под кривой (AUC).
Результаты	У 114 больных (62,3%) диагностирован ОИМ, у 69 (37,7%) – нестабильная стенокардия. В течение госпитализации умерли 10 пациентов (5,5%), в течение последующего наблюдения произошло еще 4 летальных исхода и 8 случаев (4,4%) развития ОИМ. Уровень вчТн I при поступлении был повышен у 94 пациентов (51,3%), сТн I – у 90 (49,2%), МВ-КФК – у 45 (24,6%), сБСЖК, определенного количественным методом, – у 70 (38,3%). Экспресс-тест «КАРД-ИНФО» был положительным у 86 пациентов (47,0%), «КардиоБСЖК» – у 125 (68,3%). Результаты распределения больных ОКС на группы высокого и невысокого риска развития осложнений по шкале GRACE 2.0 в течение госпитализации и 12 мес. при использовании различных маркеров значимо не различались ($p < 0,05$). При сравнении показателей AUC изучавшихся кардиомаркеров в отношении развития всех конечных точек с помощью шкалы GRACE 2.0 достоверных различий также не выявлено ($p < 0,05$).
Заключение	Включение в шкалу GRACE 2.0 сБСЖК по эффективности прогнозирования течения ОКС не уступает традиционным маркерам повреждения миокарда и может применяться, наряду с ними, для стратификации риска у больных ОКС.

Для корреспонденции: Кокорин Валентин Александрович, e-mail: valentinkokorin@yahoo.com, тел.: +7 (916) 132-96-06; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Corresponding author: Kokorin Valentin A., e-mail: valentinkokorin@yahoo.com, phone +7 (916) 132-96-06; adress: Russian Federation, 117997, Moscow, 1, Ostrovityanova St.

Ключевые слова

Острый коронарный синдром • Стратификация риска • Шкала GRACE • Сердечный белок • Связывающий жирные кислоты • Сердечные тропонины • МВ-фракция креатинфосфокиназы

Поступила в редакцию: 19.10.19; поступила после доработки: 10.11.19; принята к печати: 30.11.19

GRACE RISK SCORE 2.0 PREDICTS ACUTE CORONARY SYNDROME OUTCOMES: WHAT MARKER OF MYOCARDIAL INJURY SHOULD WE USE?

V.A. Kokorin¹✉, M.N. Arefiev², I.G. Gordeev¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova St., 1, Moscow, Russian Federation, 117997; ²Municipal Clinical Hospital №15 named after O.M. Filatov, Veshnyakovskaya St., 23, Moscow, Russian Federation, 111539

Highlights

• This is the first study evaluating the introduction of quantitative and qualitative measurements of H-FABP in the GRACE 2.0 scale for predicting the course of acute coronary syndrome in the in-hospital period and a 12-months follow-up. H-FABP is non-inferior to traditional markers of myocardial damage (cardiac troponins and MV-CPK) in predicting the development of fatal outcomes, as well as fatal outcomes and / or AMI, and may be used to stratify risk in patients with ACS as part of the GRACE 2.0 scale.

Aim

To compare the effectiveness of various markers of myocardial injury (creatin phosphokinase MB-fraction (CK-MB), cardiac troponin I, measured by standard and high sensitivity methods (cTnI and hs-TnI), and heart-type fatty acids binding protein (H-FABP)) in predicting the ACS course using the GRACE 2.0 score.

Methods

183 patients with a verified diagnosis of ACS were included in the study. The levels of CK-MB, cTnI, hs-TnI and H-FABP were measured at admission. Qualitative assessment of H-FABP was performed by immunochromatographic express-tests “CARD-INFO” and “CardioFABP”. Risk assessment of death in the in-hospital period and within the 12-months follow-up period, as well as death and/or acute myocardial infarction (AMI) within the 12-months follow-up was estimated using the GRACE 2.0 score with alternate inclusion of the various cardiomarkers. The effectiveness of the resultant prognostic scales was evaluated using the ROC-analysis and comparison of the areas under the curve (AUC).

Results

114 patients (62.3%) were diagnosed with AMI and 69 (37.7%) with unstable angina. 10 patients (5.5%) died during the indexed hospitalization. Four patients died within the follow-up and 8 patients (4.4%) had AMI. 94 patients (51.3%) had elevated hs-TnI levels at admission, 90 patients (49.2%) – cTnI, 45 patients (24.6%) – CK-MB. H-FABP levels were elevated in 70 (38.3%). The express-test “CARD-INFO” was positive in 86 patients (47.0%), the “CardioFABP” – in 125 (68.3%). There were no significant differences found between the stratification of ACS patients by the GRACE 2.0 score into high and non-high risk groups in terms of complications (p<0.05). Similarly, there were no significant differences found between the AUC values of the cardiomarkers in terms of developing the endpoints using the GRACE 2.0 score (p<0.05).

Conclusion

The introduction of H-FABP in the GRACE 2.0 scale is non-inferior to traditional markers of myocardial damage and may be used to stratify risk in patients with ACS.

Keywords

Acute coronary syndromes • Risk stratification • GRACE score • Heart-type fatty acids binding protein • Cardiac troponins • Creatine phosphokinase MB-fraction

Received: 19.10.19; received in revised form: 110.11.19; accepted: 30.11.19

Список сокращений

вЧТн I – сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом
ДИ – доверительный интервал
МВ-КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром

сБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты
сТн I – сердечный тропонин I, определенный методом стандартной чувствительности

AUC – показатель площади под ROC-кривой
GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events
ОКСбпST – ОКС с подъемом сегмента ST, 86 (47,0%)

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, продолжают занимать первое место в структуре смертности в России. Согласно официальной статистике, в 2017 г. в нашей стране от болезней органов кровообращения умерли 858 тысяч человек, что составило 47,3% от всех причин смерти [1]. Стратификация риска у больных острым коронарным синдромом (ОКС) является ключевым моментом выбора тактики ведения и сроков проведения коронарографии и реваскуляризации миокарда, прежде всего, в случае отсутствия стойкой элевации сегмента ST ЭКГ (ОКСбпST). Среди большого количества предложенных прогностических шкал (TIMI, PURSUIT, CADILLAC, РЕКОРД) шкала GRACE является наиболее распространенной и общепризнанной для оценки прогноза у больных ОКС. Данная шкала была разработана для прогнозирования как краткосрочного (в течение первичной госпитализации), так и отдаленного периодов ОКС, и учитывает такие характеристики, как возраст, частота сердечных сокращений, уровень систолического АД, класс острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Т. Killip (1967), наличие изменений сегмента ST на ЭКГ и остановки сердца, содержание креатинина и маркеров повреждения миокарда [2]. Обновленная версия шкалы (GRACE 2.0), предложенная в 2014 г., позволяет оценивать риск летального исхода в более долгосрочной перспективе (через 1 и 3 года после ОКС), а также риск развития летального исхода и/или острого инфаркта миокарда (ОИМ) [3]. В регистре Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), проводившемся в 1999–2009 гг., на основании результатов которого и была разработана данная шкала, в качестве кардиомаркеров использовали креатинфосфокиназу (КФК), МВ-фракцию КФК (МВ-КФК) и сердечные тропонины I и T [4].

Одним из перспективных ранних маркеров повреждения миокарда является сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК). Его основным преимуществом является быстрое поступление в системный кровоток при повреждении кардиомиоцитов, что позволяет выявлять повышение диагностических концентраций уже через 30–60 мин после появления симптомов. Мнения специалистов в отношении роли и места определения сБСЖК в алгоритмах диагностики и прогнозирования течения ОКС противоречивы [5–9]. Рядом

авторов было показано, что сБСЖК служит независимым от клинических показателей и других биомаркеров предиктором развития осложнений ОКС, в том числе летального исхода и повторных ишемических событий [10–13]. Однако работ по результатам включения сБСЖК в состав шкалы GRACE нам обнаружить не удалось.

Таким образом, целью нашего исследования являлось сравнение эффективности прогнозирования течения ОКС с помощью шкалы GRACE 2.0 в зависимости от включения в нее различных маркеров повреждения и некроза миокарда (МВ-КФК, сердечных тропонинов I, определенных методом стандартной (сТн I) или высокой (вчТн I) чувствительности, и сБСЖК, измеренного качественным и количественным методами).

Материал и методы

В исследование были последовательно скринированы 204 пациента, поступивших в отделение анестезиологии и реанимации с направительным диагнозом «ОКС», типичными ангинозными болями продолжительностью не менее 20 минут и сроком от их начала 1–24 часа. В исследование не включались больные, перенесшие инфаркт головного мозга, острую ишемию конечностей или других органов, тяжелые травмы, ожоги и кардиохирургические вмешательства в предшествующие 30 дней. У 21 (10,3%) больного диагноз ОКС не был подтвержден, в связи с чем они были исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, окончательный анализ был выполнен по данным 183 пациентов с верифицированным ОКС, в том числе 62 женщин (33,9%) и 121 мужчины (66,1%). Медиана возраста больных составила 63 [54–72] года.

Анамнестическая характеристика больных представлена в Табл. 1.

Диагноз ОИМ устанавливался в соответствии с Третьим универсальным определением инфаркта миокарда [14]. Диагноз нестабильной стенокардии ставился при наличии клинических признаков ишемии миокарда и отсутствии гиперферментемии. Маркером, применявшимся для верификации диагноза, служил вчТн I, который определяли серийно (при поступлении в стационар и спустя 3–6 ч) количественным методом с помощью анализатора Pathfast (Mitsubishi Chemical, Япония). За референсное значение, соответствовавшее 99-му перцентилю, принимали концентрацию 0,02 нг/мл. При верификации диагноза также учитывались

данные эхокардиографического исследования, выполненного 172 (94,0%) больным, и коронароангиографии, проведенной 129 (70,5%) пациентам. У 9 (4,9%) больных, скончавшихся в ходе госпитализации, диагноз ОИМ был подтвержден на аутопсии.

В дополнение к рутинным диагностическим процедурам всем больным при поступлении проводили определение содержания сТн I методом стандартной чувствительности, МВ-КФК и сБСЖК (количественным и качественным методами). Концентрацию сТн I измеряли иммунологическим методом на анализаторе Immulite 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США) с аналитической чувствительностью метода – 0,2 нг/мл и диапазоном измерения 0,2–180 нг/мл. Референсное значение соответствовало концентрации 0,5 нг/мл. МВ-КФК определяли на биохимическом анализаторе KONE-60 (Финляндия). Диагностически значимыми уровнями МВ-КФК для ОИМ считали значения 25 Ед/л и более. Качественное определение сБСЖК выполняли с помощью иммунохроматографических экспресс-тестов «КАРД-ИНФО» (ООО «ОФК-Кардио», Россия) с порогом определения сБСЖК 7 нг/мл, и «КардиоБСЖК» (НПО БиоТест, Россия) с порогом чувствительности к биомаркеру 10 нг/мл. Количественный анализ на сБСЖК проводили с помощью набора реагентов для иммуноферментного выявления белка, связывающего жирные кислоты в сыворотке крови БСЖК-ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Аналитическая чувствительность метода составляла 0,03 нг/мл, рабочий диапазон измерений – 0–15 нг/мл.

Оценку риска летального исхода в стационаре

и в течение 12 месяцев наблюдения, а также комбинированной конечной точки (летальный исход и/или развитие ОИМ) в течение 12 мес., выполняли с помощью шкалы GRACE 2.0 с поочередным включением результатов определения различных маркеров повреждения миокарда. Расчет проводили с использованием онлайн-калькулятора на сайте <http://gracescore.org>. За высокий принимали риск смерти в течение периода госпитализации >5%, в течение 12 мес. – >10% и смерти и/или развития ОИМ в течение 12 мес. >15% соответственно.

Статистический анализ данных проводили с помощью программ IBM SPSS Statistics 22.0 и MedCalc (версия 19). При описании показателей, представленных в виде альтернативных переменных, указывали количество наблюдений и долю (в процентах). Характер распределения признаков оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения данные представлены в виде $M \pm m$, при отличном от нормального – в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [Q1-Q3]$). При описании показателей диагностической эффективности тестов проводили расчет 95% доверительного интервала (ДИ) с помощью модифицированного метода Вальда. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Эффективность прогностической шкалы оценивали с помощью ROC-анализа с определением и сопоставлением соответствующих показателей площади под кривой (AUC). В качестве переменной состояния использовали исход ОКС (наличие или отсутствие летального исхода в течение госпитализации и 12 месяцев после ОКС или летального

Таблица 1. Анамнестическая характеристика обследованных пациентов
Table 1. Clinical and demographic data of the study population

Характеристика / Characteristics	Количество больных / Number of patients	% от всех больных / % of all patients
Стенокардия напряжения / Angina pectoris	61	33,3
Перенесенный инфаркт миокарда / Prior myocardial infarction	58	31,7
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	155	84,7
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure	29	15,8
Предшествующие операции реваскуляризации миокарда / Prior myocardial revascularization	37	20,2
Гиперхолестеринемия / High cholesterol	42	23,0
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	33	18,0
Курение / Smoking	64	35,0
Ожирение / Obesity	72	39,3
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus	37	20,2
Атеросклероз сосудов нижних конечностей / Peripheral arterial disease	4	2,2
Перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака / Prior stroke or transitory ischemic attack	21	11,5
Хронические бронхолегочные заболевания / Chronic bronchopulmonary diseases	13	7,1
Заболевания желудочно-кишечного тракта / Gastrointestinal diseases	33	18,0
Хронические заболевания почек / Chronic kidney disease	23	12,6
Анемия / Anemia	10	5,5

исхода и/или инфаркта миокарда в течение 12 мес.), в качестве проверяемых переменных – абсолютный риск развития осложнений, рассчитанный с помощью шкалы GRACE 2.0 для каждого из кардиомаркеров. Сравнение полученных показателей AUC проводили по методу DeLong ER и соавторов (1988).

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Результаты

По результатам проведенного обследования у 114 больных (62,3%) был диагностирован ОИМ, у 69 (37,7%) – нестабильная стенокардия. 97 пациентов (53,0%) были отнесены к группе ОКС с подъемом сегмента ST, 86 (47,0%) – ОКСбпST. В течение первичной госпитализации по поводу ОКС умерли 10 пациентов (5,5%). Причинами смерти явились: ОСН – в 5 случаях, нарушения ритма сердца и разрыв миокарда – по 2, тромбоз стента – в 1. В следующие 12 месяцев наблюдения произошло еще 4 летальных исхода. Таким образом, показатель летальности в течение 12 месяцев составил 7,7%. За период наблюдения также зафиксированы 8 случаев (4,4%) развития ОИМ (первичного или повторного), в том числе 1 – фатальный.

При первом определении сразу после поступления в стационар уровень вчТн I был повышен у 94 пациентов (51,3%), сТн I – у 90 (49,2%), МВ-КФК – у 45 (24,6%), сБСЖК, определенного количественным методом, – у 70 (38,3%). Качественный экспресс-тест на сБСЖК «КАРД-ИНФО» дал положительный результат у 86 пациентов (47,0%), тест «КардиоБСЖК» – у 125 (68,3%).

Результаты расчета риска летального исхода в течение госпитализации и 12 мес. после перенесенного ОКС, а также летального исхода и/или развития ОИМ, с помощью шкалы GRACE 2.0 при использовании результатов определения разных маркеров повреждения миокарда приведены в Табл. 2.

Данные анализа показывают практически идентичные результаты распределения больных на группы высокого и невысокого риска летального исхода в течение стационарного периода и 12 мес., а также комбинированной конечной точки, при использовании маркеров сТн I, вчТн I и сБСЖК, определенного количественным методом или с помощью экспресс-теста «КАРД-ИНФО». Включение в шкалу GRACE 2.0 результатов определения МВ-КФК дает недостоверно меньшие, а качественного определения сБСЖК с помощью теста «КардиоБСЖК» – недостоверно большие значения риска развития осложнений ($p < 0,05$ для всех сравнений).

Для оценки эффективности шкалы GRACE 2.0 в прогнозировании летального исхода в течение периода госпитализации у больных ОКС с помощью каждого из изученных маркеров был выполнен ROC-анализ.

Таблица 2. Распределение пациентов по риску развития летального исхода в течение госпитализации и 12 месяцев после ОКС и летального исхода и/или ОИМ, рассчитанному по шкале GRACE 2.0, в зависимости от использовавшегося кардиомаркера, n (% в группе)
Table 2. Patients' distribution by the risk of the fatal outcome during hospitalization or 12 months after ACS, and fatal outcome and/or AMI, estimated by the GRACE 2.0 score with the inclusion of different cardiac markers, n (% in the group)

Маркер повреждения миокарда (метод определения) / Marker of myocardial damage (method of evaluation)	Риск смерти в стационаре / Risk of in-hospital death		Риск смерти в течение 12 мес. после ОКС / Risk of death within 12 months after ACS		Риск смерти и/или развития ОИМ в течение 12 мес. после ОКС / Risk of death or AMI within 12 months after ACS	
	>5%	≤5%	>10%	≤10%	>15%	≤15%
сТн I (количественный) / cTnI (quative)	30 (16,4%)	153 (83,6%)	46 (25,1%)	137 (74,9%)	48 (26,2%)	135 (73,8%)
вчТн I (количественный) / hs-TnI (quantitative)	30 (16,4%)	153 (83,6%)	48 (26,2%)	135 (73,8%)	49 (26,8%)	134 (73,2%)
МВ-КФК (количественный) / МВ-СК (quantitative)	20 (10,9%)	163 (89,1%)	39 (21,3%)	144 (78,7%)	42 (23,0%)	141 (77,0%)
сБСЖК (количественный) / H-FABP (quantitative)	30 (16,4%)	153 (83,6%)	43 (23,5%)	140 (76,5%)	44 (24,0%)	139 (76,0%)
сБСЖК (тест «КАРД-ИНФО») / H-FABP (test "CARD-INFO)	30 (16,4%)	153 (83,6%)	44 (24,0%)	139 (76,0%)	45 (24,6%)	138 (73,4%)
сБСЖК (тест «КардиоБСЖК») / H-FABP (test "CardioFABP")	36 (19,7%)	147 (80,3%)	49 (26,8%)	134 (73,2%)	50 (27,3%)	133 (72,7%)

Примечания: вчТн I – сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом; МВ-КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; сБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты; сТн I – сердечный тропонин I, определенный методом стандартной чувствительности.
Note: ACS – acute coronary syndromes; AMI – acute myocardial infarction; CK-MB- creatinkinase MB-fraction; cTnI – cardiac troponin I (standard sensitivity); H-FABP – heart type fatty acids binding protein; hs-TnI – high-sensitivity cardiac troponin I.

Показатели AUC с 95% ДИ представлены в Табл. 3.

Рассчитанные величины показателя площади под кривой свидетельствуют об очень хорошем качестве модели прогнозирования летального исхода в течение госпитализации с помощью шкалы GRACE 2.0 при включении в нее результатов определения любого из кардиомаркеров. При попарном сравнении показателей AUC изученных маркеров повреждения и некроза миокарда достоверных различий выявлено не было ($p < 0,05$).

Результаты проведенного ROC-анализа эффективности шкалы GRACE 2.0 в прогнозировании летального исхода в течение 12-месячного наблюдения для каждого из изученных маркеров у больных ОКС представлены в Табл. 4.

Полученные величины показателей площади под кривой свидетельствуют об очень хорошем качестве модели прогнозирования летального исхода в течение 12 мес. после ОКС с помощью шкалы GRACE 2.0 при включении в нее результатов определения любого из кардиомаркеров. Попарное

сравнение показателей AUC изученных маркеров повреждения миокарда достоверных различий между ними не выявило ($p < 0,05$).

Также была оценена возможность включения в шкалу GRACE 2.0 изучаемых маркеров и экспресс-тестов для прогнозирования развития комбинированной конечной точки, включающей в себя летальный исход и/или случаи возникновения ОИМ в течение 12 мес. Результаты проведенного ROC-анализа для каждого из маркеров у больных ОКС представлены в Табл. 5.

Полученные величины показателей AUC свидетельствуют о хорошем качестве модели прогнозирования развития летального исхода и/или ОИМ в течение 12 мес. после ОКС с помощью шкалы GRACE 2.0 при включении в нее результатов определения любого из маркеров повреждения миокарда. При попарном сравнении показателей площади под кривой изученных кардиомаркеров достоверных различия между ними также отсутствовали ($p < 0,05$).

Таблица 3. Результаты ROC-анализа эффективности шкалы GRACE 2.0 в прогнозировании летального исхода в стационаре у больных ОКС с использованием различных маркеров повреждения миокарда и методов их определения

Table 3. Results of ROC-analysis of the GRACE 2.0 score efficiency in prediction of the fatal outcome during hospitalization in ACS patients using different markers of myocardial damage and methods of its evaluation

Маркер (метод определения) / Marker (method of evaluation)	Площадь под кривой (AUC) / Area under curve (AUC)	Стандартная ошибка / Standard deviation	95% ДИ / 95% CI	P
сТн I (количественный) / cTnI (quantitative)	0,858	0,043	0,773–0,943	<0,001
вчТн I (количественный) / hs-TnI (quantitative)	0,885	0,037	0,813–0,957	<0,001
МВ-КФК (количественный) / MB-CK (quantitative)	0,884	0,036	0,814–0,954	<0,001
сБСЖК (тест «КАРД-ИНФО») / H-FABP (test “CARD-INFO)	0,876	0,040	0,799–0,954	<0,001
сБСЖК (тест «КардиоБСЖК») / H-FABP (test “CardioFABP”)	0,886	0,039	0,809–0,963	<0,001
сБСЖК (количественный) / H-FABP (quantitative)	0,885	0,033	0,821–0,949	<0,001

Примечания: AUC – показатель площади под кривой; вчТн I – сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом; ДИ – доверительный интервал; МВ-КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы; сБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты; сТн I – сердечный тропонин I, определенный методом стандартной чувствительности.

Note: AUC – area under curve; CI – confident interval; CK-MB- creatinkinase MB-fraction; cTnI – cardiac troponin I (standard sensitivity); H-FABP – heart type fatty acids binding protein; hs-TnI – cardiac troponin I, evaluated by method of high sensitivity.

Таблица 4. Результаты ROC-анализа эффективности шкалы GRACE 2.0 в прогнозировании летального исхода в течение 12 месяцев после ОКС с использованием различных маркеров повреждения миокарда и методов их определения

Table 4. Results of ROC-analysis of the GRACE 2.0 score efficiency in prediction of the fatal outcome during 12 months period after ACS patients using different markers of myocardial damage and methods of its evaluation

Маркер (метод определения) / Marker (method of evaluation)	Площадь под кривой (AUC) / Area under curve (AUC)	Стандартная ошибка / Standard deviation	95% ДИ / 95% CI	P
сТн I (количественный) / cTnI (quantitative)	0,841	0,039	0,765–0,916	<0,001
вчТн I (количественный) / hs-TnI (quantitative)	0,835	0,046	0,745–0,926	<0,001
МВ-КФК (количественный) / MB-CK (quantitative)	0,857	0,036	0,786–0,927	<0,001
сБСЖК (тест «КАРД-ИНФО») / H-FABP (test “CARD-INFO)	0,854	0,037	0,782–0,927	<0,001
сБСЖК (тест «КардиоБСЖК») / H-FABP (test “CardioFABP”)	0,841	0,040	0,762–0,920	<0,001
сБСЖК (количественный) / H-FABP (quantitative)	0,873	0,032	0,811–0,935	<0,001

Примечания: AUC – показатель площади под кривой; вчТн I – сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом; ДИ – доверительный интервал; МВ-КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы; сБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты; сТн I – сердечный тропонин I, определенный методом стандартной чувствительности.

Note: AUC – area under curve; CI – confident interval; CK-MB- creatinkinase MB-fraction; cTnI – cardiac troponin I, evaluated by method of standard sensitivity; H-FABP – heart type fatty acids binding protein; hs-TnI – high-sensitivity cardiac troponin I.

Обсуждение

Шкала GRACE 2.0, являющаяся усовершенствованной версией шкалы GRACE, предназначена для стратификации риска у пациентов с ОКС. Одним из компонентов данной шкалы служит уровень маркеров повреждения и некроза миокарда, при этом для разработки ее оригинальной версии использовали такие маркеры, как сердечные тропонины и МВ-КФК. Возможность применения сБСЖК в составе шкалы GRACE оставалась неизученной. В наиболее близкой из найденных нами работе японских авторов было показано, что сБСЖК является предиктором развития отдаленных тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у больных ОКС со стентированием коронарных артерий, а добавление к результатам оценки риска по шкале GRACE результатов определения сБСЖК и мозгового натрийуретического пептида повышало точность прогнозирования осложнений по сравнению с применением только шкалы GRACE [15].

Полученные нами данные доказывают возможность применения сБСЖК в качестве маркера повреждения миокарда в составе шкалы GRACE 2.0 для стратификации риска у пациентов с ОКС. Эффективность прогнозирования течения ОКС с помощью шкалы GRACE 2.0 при включении в нее различных маркеров повреждения миокарда (МВ-КФК, сТн I, вчТн I и сБСЖК, измеренного качественным и количественным методами), оцененная по показателю площади под кривой при ROC-анализе, достоверно не различалась. Необ-

ходимо отметить, что интерпретация полученных данных может быть лимитирована относительно небольшим объемом выборки больных.

Заключение

Проведенный анализ показал, что применение в составе шкалы GRACE 2.0 сБСЖК, определенного как количественным, так и качественным методами, по эффективности прогнозирования летального исхода в течение госпитализации и 12 месяцев наблюдения, а также летального исхода и развития ИМ в течение 12 месяцев после ОКС, не уступает традиционным маркерам повреждения миокарда (сердечным тропонинам стандартной и высокой чувствительности и МВ-КФК), что позволяет использовать результаты его определения для стратификации риска у больных ОКС, наряду с другими кардиомаркерами. Достоверных различий в предсказании развития осложненного течения ОКС с помощью шкалы GRACE 2.0 при включении в нее результатов определения изученных маркеров выявлено не было.

Конфликт интересов

В.А. Кокорин заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Н. Арефьев заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Г. Гордеев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Таблица 5. Результаты ROC-анализа эффективности шкалы GRACE 2.0 в прогнозировании летального исхода и развития ОИМ в течение 12 месяцев после ОКС с использованием различных маркеров повреждения миокарда и методов их определения
Table 5. Results of ROC-analysis of the GRACE 2.0 score efficiency in prediction of the fatal outcome and/or AMI within 12 months after ACS patients using different markers of myocardial damage and methods of its evaluation

Маркер (метод определения) / Marker (method of evaluation)	Площадь под кривой (AUC) / Area under curve (AUC)	Стандартная ошибка / Standard deviation	95% ДИ / 95% CI	P
сТн I (количественный) / cTnI (quantitative)	0,731	0,057	0,620–0,842	<0,001
вчТн I (количественный) / hs-TnI (quantitative)	0,702	0,070	0,566–0,839	<0,001
МВ-КФК (количественный) / MB-CK (quantitative)	0,739	0,058	0,626–0,853	<0,001
сБСЖК (тест «КАРД-ИНФО») / H-FABP (test “CARD-INFO)	0,735	0,058	0,621–0,850	<0,001
сБСЖК (тест «КардиоБСЖК») / H-FABP (test “CardioFABP”)	0,700	0,068	0,566–0,833	<0,001
сБСЖК (количественный) / H-FABP (quantitative)	0,739	0,058	0,625–0,853	<0,001

Примечания: AUC – показатель площади под кривой; вчТн I – сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом; ДИ – доверительный интервал; МВ-КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы; сБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты; сТн I – сердечный тропонин I, определенный методом стандартной чувствительности.
Note: AUC – area under curve; CI – confident interval; CK-MB- creatinkinase MB-fraction; cTnI – cardiac troponin I (standard sensitivity); H-FABP – heart type fatty acids binding protein; hs-TnI – high-sensitivity cardiac troponin I.

Информация об авторах

Кокорин Валентин Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1 лечебного Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; ORCID 0000-0001-8614-6542

Author Information Form

Kokorin Valentin A., PhD, Associate Professor at the Department of the Hospital Therapy #1, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russian Federation; ORCID 0000-0001-8614-6542

Арефьев Михаил Николаевич, заведующий отделением анестезиологии и реанимации №9 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6675-5794

Гордеев Иван Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3233-4369

Arefiev Mikhail N., MD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care #9, Municipal Clinical Hospital #15 named after O.M. Filatov of the Department of Healthcare of Moscow, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6675-5794

Gordeev Ivan G., PhD, Professor, Head of the Department of the Hospital Therapy #1, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3233-4369

Вклад авторов в статью

KBA – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

AMH – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

GIG – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

KVA – significant contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

AMN – significant contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

GIG – significant contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сведения о смертности населения по причинам смерти по Российской Федерации за январь - декабрь 2018 года. Госкомстат. Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/t3_3.xls
2. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J., Pieper K.S., Eagle K.A., Van de Werf F., Avezum A., Goodman S.G., Flather M.D., Anderson F.A. Jr., Granger C.B. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006; 333: 1091. doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55.
3. Fox K.A., Fitzgerald G., Puymirat E., Huang W., Carruthers K., Simon T., Coste P., Monsegu J., Gabriel Steg P., Danchin N., Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ*. 2014; 4 (2): e004425. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004425.
4. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O., Pieper K.S., Eagle K.A., Cannon C.P., Van De Werf F., Avezum A., Goodman S.G., Flather M.D., Fox K.A. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003; 163(19): 2345-2353. doi: 10.1001/archinte.163.19.2345.
5. Glatz J.F., Renneberg R. Added value of H-FABP as a plasma biomarker for the early evaluation of suspected acute coronary syndrome. *Clinical Lipidology*. 2014; 9(2): 205-220. doi: 10.2217/clp.13.87.
6. Vupputuri A., Sekhar S., Krishnan S., Venugopal K., Natarajan K.U. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) as an early diagnostic biomarker in patients with acute chest pain. *Indian Heart J*. 2015; 67(6): 538-542. doi: 10.1016/j.ihj.2015.06.035.
7. Lippi G., Mattiuzzi C., Cervellin G. Critical review and meta-analysis on the combination of heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) and troponin for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 2013; 46(1-2): 26-30. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.10.016.
8. Xu L.Q., Yang Y.M., Tong H., Xu C.F. Early diagnostic performance of heart-type fatty acid binding protein in suspected acute myocardial infarction: evidence from a meta-analysis of contemporary studies. *Heart Lung Circ*. 2018; 27(4): 503-512. doi: 10.1016/j.hlc.2017.03.165.
9. Мартынов А.И., Спасский А.А., Арутюнов Г.П., Велиев С.Н., Воевода М.И., Гафаров В.В., Герасимов С.П., Кокорин В.А., Карпов Р.С., Марков В.А., Михайлов А.А., Николаев К.Ю., Петрова М.М., Рагино Ю.И., Штегман О.А., Шульман В.А., Ярохно Н.Н. Ранняя экспресс-диагностика острого инфаркта миокарда. Национальные рекомендации. Терапия. 2015; 3: 13-26
10. O'Donoghue M., de Lemos J.A., Morrow D.A., Murphy S.A., Burows J.L., Cannon C.P., Sabatine M.S. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006; 114: 550-557. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641936.
11. Onda T., Inoue K., Suwa S., Nishizaki Y., Kasai T., Kimura Y., Fukuda K., Okai I., Fujiwara Y., Matsuoka J., Sumiyoshi M., Daida H. Reevaluation of cardiac risk scores and multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death in the drug-eluting stent era. *Int J Cardiol*. 2016; 219: 180-185. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.014.
12. Body R., Burrows G., Carley S., Lewis P.S. The Manchester Acute Coronary Syndromes (MACS) decision rule: validation with a new automated assay for heart-type fatty acid binding protein. *Emerg Med J*. 2015; 32(10): 769-774. doi: 10.1136/emered-2014-204235.
13. Jones J.D., Chew P.G., Dobson R., Wootton A., Ashrafi R., Khand A. The prognostic value of heart type fatty acid binding protein in patients with suspected acute coronary syndrome: A systematic review. *Curr Cardiol Rev*. 2017; 13(3): 189-198. doi: 10.2174/1573403X13666170116121451.
14. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2551-2567. doi: 10.1093/eurheartj/ehs184.
15. Onda T., Inoue K., Suwa S., Nishizaki Y., Kasai T., Kimura Y., Fukuda K., Okai I., Fujiwara Y., Matsuoka J., Sumiyoshi M., Daida H. Reevaluation of cardiac risk scores and multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death in the drug-eluting stent era. *International Journal of Cardiology*. 2016; 219: 180-185. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.014.

REFERENCES

1. Data on mortality by the causes of death in Russian Federation during the period January-December 2018. Federal service of statistics. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/t3_3.xls (In Russian.)
2. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006; 333: 1091. doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55.
3. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Gabriel Steg P, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ*. 2014; 4 (2): e004425. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004425.
4. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003; 163(19): 2345-2353. doi:10.1001/archinte.163.19.2345.
5. Glatz JF, Renneberg R. Added value of H-FABP as a plasma biomarker for the early evaluation of suspected acute coronary syndrome. *Clinical Lipidology*. 2014; 9(2): 205-220. doi: 10.2217/clp.13.87.
6. Vupputuri A, Sekhar S, Krishnan S, Venugopal K, Natarajan KU. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) as an early diagnostic biomarker in patients with acute chest pain. *Indian Heart J*. 2015; 67(6): 538-542. doi: 10.1016/j.ihj.2015.06.035.
7. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Critical review and meta-analysis on the combination of heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) and troponin for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 2013; 46(1-2): 26-30. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.10.016.
8. Xu LQ, Yang YM, Tong H, Xu CF. Early diagnostic performance of heart-type fatty acid binding protein in suspected acute myocardial infarction: evidence from a meta-analysis of contemporary studies. *Heart Lung Circ*. 2018; 27(4): 503-512. doi: 10.1016/j.hlc.2017.03.165.
9. Martynov AI, Spassky AA, Arutyunov GP, Veliev SN, Voevoda MI, Gafarov VV, Gerasimov SP, Kokorin VA, Karpov RS, Markov VA, Mikhailov AA, Nikolaev KYu, Petrova MM, Ragino YuI, Shtegman OA, Shoulman VA, Yarokhno NN. Early fast diagnosis of acute myocardial infarction. National guidelines. *Therapy*. 2015; 3: 13-26 (In Russian.)
10. O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, Murphy SA, Buross JL, Cannon CP, Sabatine MS. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006; 114: 550-557. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641936.
11. Onda T, Inoue K, Suwa S, Nishizaki Y, Kasai T, Kimura Y, Fukuda K, Okai I, Fujiwara Y, Matsuoka J, Sumiyoshi M, Daida H. Reevaluation of cardiac risk scores and multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death in the drug-eluting stent era. *Int J Cardiol*. 2016; 219: 180-185. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.014.
12. Body R, Burrows G, Carley S, Lewis PS. The Manchester Acute Coronary Syndromes (MACS) decision rule: validation with a new automated assay for heart-type fatty acid binding protein. *Emerg Med J*. 2015; 32(10): 769-774. doi: 10.1136/emered-2014-204235.
13. Jones JD, Chew PG, Dobson R, Wootton A, Ashrafi R, Khand A. The prognostic value of heart type fatty acid binding protein in patients with suspected acute coronary syndrome: A systematic review. *Curr Cardiol Rev*. 2017; 13(3): 189-198. doi: 10.2174/1573403X13666170116121451.
14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2551-2567. doi: 10.1093/eurheartj/ehs184.
15. Onda T, Inoue K, Suwa S, Nishizaki Y, Kasai T, Kimura Y, Fukuda K, Okai I, Fujiwara Y, Matsuoka J, Sumiyoshi M, Daida H. Reevaluation of cardiac risk scores and multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death in the drug-eluting stent era. *International Journal of Cardiology*. 2016; 219: 180-185. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.014.

Для цитирования: В.А. Кокорин, М.Н. Арефьев, И.Г. Гордеев. Шкала GRACE 2.0 для прогнозирования течения острого коронарного синдрома: какой из маркеров повреждения миокарда использовать? *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (4): 37-45. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-37-45

To cite: V.A. Kokorin, M.N. Arefiev, I.G. Gordeev. GRACE Risk Score 2.0 predicts acute coronary syndrome outcomes: what marker of myocardial injury should we use? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (4): 37-45. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-37-45



УДК 616.12

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-46-55

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ШКАЛ РИСКОМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Д.Ю. Седых^{1,3} ✉, Р.М. Велиева^{1,3}, В.В. Кашталап^{1,2}, О.Л. Барбараш^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650029; ³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• В статье обсуждены сравнительные прогностические аспекты шкалы PRECISE-DAPT со шкалами GRACE 2.0 и CRUSADE на амбулаторном этапе ведения больных с инфарктом миокарда.

Цель	Сравнить прогностическую значимость шкал PRECISE-DAPT, GRACE 2.0 и CRUSADE в отношении выявления ишемических и геморрагических событий в течение 2 лет после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST.
Материалы и методы	Из базы данных наблюдательного Кемеровского регистра «Острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST» 2015 года в ретроспективное исследование было включено 680 пациентов. На первом этапе для всех больных проведен индивидуальный расчет рисков по шкалам PRECISE-DAPT, GRACE 2.0 и CRUSADE, на основании которого были выделены подгруппы, ассоциирующиеся с наибольшим риском по каждой из них. Далее в течение 2 лет по амбулаторной документации среди них оценена частота развития конечных точек (смерти, инсульты, ИМ, нестабильные стенокардии (НС), сердечная недостаточность (СН), «большие» кровотечения) для выполнения сравнительного анализа прогностической силы шкалы PRECISE-DAPT с GRACE 2.0 и CRUSADE в отношении вероятности наступления геморрагических и ишемических событий.
Результаты	На протяжении амбулаторного наблюдения в постинфарктном периоде среди пациентов высокого риска по шкале PRECISE-DAPT зарегистрировано сопоставимое число развившихся инсультов ($p = 0,530$), ИМ ($p = 0,107$), НС ($p = 0,099$) и «больших» кровотечений ($p = 0,190$) с GRACE 2.0, однако выявлена меньшая доля смертей ($p = 0,001$) и декомпенсаций СН ($p = 0,048$). Сравняя PRECISE-DAPT со шкалой CRUSADE, также выявлено статистически аналогичное количество случаев «больших» кровотечений ($p = 0,714$), НС ($p = 0,515$), ИМ ($p = 0,522$), инсультов ($p = 0,230$) и меньшая предсказательная мощность по частоте декомпенсации СН ($p = 0,041$).
Закключение	Проведенное на выборке регистра ОКС г. Кемерово ретроспективное сравнительное исследование мощности шкалы PRECISE-DAPT в отношении прогнозирования двухлетних исходов у больных с ИМ на амбулаторном этапе продемонстрировало ее сопоставимую предсказательную силу со шкалами GRACE 2.0 и CRUSADE.
Ключевые слова	Инфаркт миокарда • Прогностические шкалы • Повторные ишемические события • Геморрагический риск

Поступила в редакцию: 07.07.19; поступила после доработки: 22.08.19; принята к печати: 23.09.19

COMPARISON OF PROGNOSTIC VALUE OF RISK ASSESSMENT SCORES IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

D.Yu. Sedykh^{1,3} ✉, R.M. Veliyeva^{1,3}, V.V. Kashtalap^{1,2}, O.L. Barbarash^{1,2}

Для корреспонденции: Седых Дарья Юрьевна, e-mail: md-sedih@mail.ru, +7 (961) 711-51-82; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Corresponding author: Sedykh Darya Yu., e-mail: md-sedih@mail.ru, phone +7 (961) 711-51-82; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

¹Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002; ²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650029; ³State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after academician L.S. Barbarash”, 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The article discusses the comparative prognostic values of the PRECISE-DAPT score with GRACE 2.0 and CRUSADE scores for the outpatient care of patients with myocardial infarction.

Aim	To compare the prognostic value of the PRECISE-DAPT, the GRACE 2.0 and the CRUSADE scores and estimate their potential for detecting ischemic and hemorrhagic events within 2 years after ST-elevated myocardial infarction (MI).
Methods	680 registry patients enrolled in the Kemerovo Acute Coronary Syndrome Registry in 2015 were retrospectively reviewed. Individual risks were calculated according to the PRECISE-DAPT, the GRACE 2.0 and the CRUSADE scores for each patient. The subgroups with the highest risk were allocated for the subsequent assessment. The following retrospective endpoints (deaths, strokes, MI, unstable angina (UA), heart failure (HF), major bleedings) were collected for two years to perform a comparative analysis of the prognostic value of the PRECISE-DAPT score, the GRACE 2.0 score and the CRUSADE to evaluate their prognostic potential to predict hemorrhagic and ischemic events.
Results	Similar rates of strokes (p = 0.530), MI (p = 0.107), UA (p = 0.099) and major bleedings (p = 0.190) in the outpatient settings were found among patients with calculated PRECISE-DAPT and GRACE 2.0 scores. However, PRECISE-DAPT score predicted a smaller number of deaths (p = 0.001) and HF decompensations (p = 0.048). Similar rates of major bleedings (p = 0.714), UA (p = 0.515), MI (p = 0.522), and strokes (p = 0.230) were found between the PRECISE-DAPT score and the CRUSADE score. However, the former was inferior in terms of the incidence of HF decompensations (p = 0.041).
Conclusion	The retrospective comparative study on the sample of MI patients enrolled in the Kemerovo Acute Coronary Syndrome Registry confirmed similar prognostic potential of the PRECISE-DAPT score, the GRACE 2.0 and the CRUSADE scores for predicting a two-year outcome in the outpatient settings.
Keywords	Myocardial infarction • Prognostic scores • Recurrent ischemic events • Hemorrhagic risk

Received: 17.07.19; received in revised form: 22.08.19; accepted: 23.09.19

Список сокращений

АСК – ацетилсалициловая кислота	НС – нестабильные стенокардии
ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия	ОКС – острый коронарный синдром
ДИ – доверительный интервал	ОР – ожидаемый риск
ИМ – инфаркта миокарда	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ИМТ – индекс массы тела	СН – сердечная недостаточность

Введение

На сегодняшний день согласно действующей концепции патогенеза ИМ ведущим механизмом его развития является формирование внутрикоронарного тромбоза в зоне, поврежденной эрозиями или разорвавшейся покрышки атеросклеротической бляшки, с возможной дистальной эмболизацией артериального кровотока [1, 2]. Исходя из этого одной из целей лечения ОКС, помимо реваскуляризации, становится

максимально раннее подавление тромбоцитарного звена гемостаза, продолжающееся неопределенно долго в силу длительного сохранения высокого риска дестабилизации атеросклеротических бляшек различной локализации [3]. При этом наиболее мощное антиадгезивное действие на тромбоциты оказывает сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) и одного из блокаторов P2Y12-рецепторов, именуемое как двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Рекомендуемая длительность ДАТТ в различных клинических и регистровых исследованиях вариабельна, однако все они сводятся к тому, что ранее необоснованное прекращение приема одного или отказ от обоих антиагрегантных лекарственных препаратов на протяжении года после ИМ у пациентов с сохраняющимся высоким риском ишемических событий, ассоциируются с более высокой частотой повторных сосудистых событий, чем у пациентов с приемом ДАТТ в течение 12 месяцев. При этом обоснованным исключением для уменьшения времени приема ДАТТ является объективизированный высокий риск геморрагических событий.

С другой стороны, необоснованное продление двойного ингибирования тромбоцитов у пациентов без высокого остаточного риска ишемических событий связано с ростом геморрагических осложнений [4–7]. Отсутствие четко документированных критериев по рационализации антитромботической терапии сопряжено с трудностями для практикующих врачей, которые чаще всего руководствуются индивидуальным опытом и значительно реже – расчетами рисков возникновения ишемических событий (по шкале GRACE) и кровотечений (по шкале CRUSADE) [8–10].

Согласно обновленным в 2017 г. европейским клиническим рекомендациям по ДАТТ [11] были предложены статистические модели DAPT и PRECISE-DAPT, с помощью которых стало возможным у пациентов с ОКС оценивать риски геморрагических событий в течение 12 месяцев приема ДАТТ (PRECISE-DAPT), а также остаточный риск ишемических событий у пациентов после 12 месяцев приема ДАТТ для определения показаний к продлению приема такой терапии до 36 месяцев (DAPT) [12]. При этом сравнение прогностических возможностей уже известных шкал (GRACE, CRUSADE) и перспективных (PRECISE-DAPT) на протяжении двухлетнего периода наблюдения после ИМ ранее не проводилось. Теоретическим обоснованием для сравнительной оценки трех шкал для оценки совокупности рисков в течение 2 лет наблюдения после ИМ явилось понимание патогенетической общности факторов риска как ишемических, так и геморрагических событий. В частности, пожилой возраст и почечная дисфункция являются общими учетными критериями для расчета высокого риска как геморрагических, так и ишемических событий в различных шкалах. При этом усовершенствованная шкала GRACE 2.0 может быть использована для более длительного выявления пациентов с высоким риском летального исхода после ОКС.

Таким образом, целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка шкал стратификации риска PRECISE-DAPT, GRACE 2.0 и CRUSADE в

отношении прогнозирования двухлетних исходов перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST.

Материал и методы

Исследование выполнено на основании ретроспективного включения 680 пациентов старше 18 лет из базы данных наблюдательного Кемеровского регистра «Острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST» 2015 г. с установленным согласно критериям Российского кардиологического общества, ИМ с подъемом сегмента ST [13]. Всеми внесенными в регистр пациентами при индексной госпитализации было подписано информированное добровольное согласие. Из исследования исключены пациенты с тяжелой декомпенсированной сопутствующей патологией и низкой «ожидаемой» продолжительностью жизни (до года). Исходные клинико-анамнестические характеристики больных регистра приведены в Табл. 1.

На первом этапе исследования для всех больных проведен расчет рисков по шкалам PRECISE-DAPT (<http://www.precisedaptscore.com/>), GRACE 2.0 (<https://gracescore.org/>) и CRUSADE (<http://www.crusadebleedingscore.org/>). В Табл. 2 отражены подгруппы пациентов различных рисков по каждой из шкал.

Далее для выполнения сравнительного анализа прогностической мощности шкал PRECISE-DAPT, GRACE 2.0 и CRUSADE в отношении вероятности наступления геморрагических и ишемических событий на протяжении амбулаторного наблюдения у категории пациентов высокого риска по каждой из шкал оценен постгоспитальный этап в течение 2 лет. Информация о пациентах после ИМ была собрана по амбулаторной документации и со слов пациентов при очных визитах 1 и 2 года после выписки.

Все данные, полученные в ходе настоящего исследования, были занесены в сводные электронные таблицы программы Microsoft Excel 7.0, далее выполнена их статистическая обработка с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 StatSoft Inc. USA. Критическим уровнем статистической значимости в исследовании принималось значение p менее 0,05. Количественные показатели представлены в виде средних значений с учетом стандартного отклонения, качественные – частотами в %. Различия качественных показателей оценивались при помощи таблиц сопряженности с последующим применением критерия χ^2 Пирсона.

Результаты

На амбулаторном этапе за два года у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST в общей группе наблюдения было зарегистрировано развитие значимой доли ишемических и геморрагических событий:

32,2% – смертей, 14,3% – ИМ, 2,8% – инсультов, 19,6% – НС, 5% – декомпенсаций СН, 7,1% – «больших» кровотечений. Распределение исходов по срокам их возникновения, а также в зависимости от уровня стратификации риска по шкале PRECISE-

DAPT отображено в Табл. 3.

Следует отметить, что на протяжении года наблюдения после индексного события среди пациентов с высоким риском по шкале PRECISE-DAPT было зарегистрировано в 10 раз чаще развитие «больших»

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики пациентов регистра, (n = 680)
Table 1. Clinical and demographic data of patients enrolled in the registry, (n = 680)

Показатели / Parameters	Доля / Среднее значение / Percent / mean
Средний возраст / Mean age	63,1+11,8 лет / years
Мужской пол / Male gender	441 (64,8)
Женский пол / Female gender	240 (35,2)
Ожирение и избыток массы тела (ИМТ>30 кг/м²) / Obesity and overweight (BMI >30 kg/m²)	488 (71,7)
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis	170 (24,9)
Стенокардия в анамнезе / Positive history of angina pectoris	382 (56,1)
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе / Positive history of chronic heart failure	121 (17,8)
Инсульт в анамнезе / Prior stroke	63 (9,3)
Курение / Smoking	278 (40,8)
Сахарный диабет второго типа / Type 2 diabetes mellitus	128 (18,8)
Гипертоническая болезнь / Hypertension	589 (86,5)
Наследственность по заболеваниям сердца / Family history of cardiac diseases	305 (44,8)
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	230 (33,8)
Хроническая болезнь почек (СКФ<60 мл/минуту / 1,73 м²) / Chronic kidney disease (GFR<60 ml/min / 1.73 m²)	318 (46,7)
Мультифокальный атеросклероз (некоронарные стенозы >15%) / Polyvascular disease (non-coronary stenoses >15%)	70 (10,3)
Передняя локализация ИМ / Anterior MI	341 (50,1)
Острая сердечная недостаточность при ИМ / Acute heart failure in MI	168 (24,7)
Средняя фракция выброса при ИМ / Mean ejection fraction in MI	48,5+10,7%
Тромболитическая терапия при ИМ / Fibrinolytic therapy for MI	77 (11,3)
Коронарография при поступлении с ИМ / Coronary angiography at admission for MI	515 (75,6)
Стентирование при поступлении с ИМ / Stenting at admission for MI	382 (56,1)
Коронарное шунтирование в госпитальном периоде ИМ без выписки из стационара / Coronary artery bypass grafting during the in-hospital period of MI without discharge	68 (9,9)
Госпитальная летальность при ИМ / In-hospital MI mortality	70 (10,3)

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.
Notes: BMI – body mass index; GFR – glomerular filtration rate; MI – myocardial infarction.

Таблица 2. Риск-стратификация пациентов регистра по различным шкалам, (n = 680)
Table 2. Risk-stratification of the registry patients according to the different risk scores, (n = 680)

Шкала GRACE 2.0 / GRACE 2.0 score		Шкала PRECISE-DAPT / PRECISE-DAPT score		Шкала CRUSADE / CRUSADE score			
Риск летального исхода в госпитальный период и в течение 24 месяцев от ОКС / Risk of the in-hospital death and within 24 months after ACS		Геморрагический риск в течение 12 месяцев после ОКС / Hemorrhagic risk within 12 months after ACS		Риск «больших» кровотечений в течение госпитального периода с ОКС / Risk of major bleedings in the in-hospital period of ACS			
<109 баллов (низкий) / <109 scores (low)	354 (52)	<25 баллов (низкий) / <25 scores (low)	431 (63,3)	<20 баллов (очень низкий) / <20 scores (very low)	126 (18,5)		
109–140 баллов (умеренный) / 109–140 scores (moderate)	192 (28,3)	>25 баллов (высокий) / >25 scores (high)	249 (36,7)	21–30 баллов (низкий) / 21–30 scores (low)	181 (26,6)		
>140 баллов (высокий) / >140 scores (high)	134 (19,7)			31–40 баллов (умеренный) / 31–40 scores (moderate)	159 (23,4)		
				41–50 баллов (высокий) / 41–50 scores (high)	112 (16,5)		
				>50 баллов (очень высокий) / >50 scores (very high)	102 (15)		

Примечание: ОКС – острый коронарный синдром.
Note: ACS – acute coronary syndrome.

кровотечений, в 2,2 – ИМ, в 1,8 раз – смертей ($p = 0,001$). На второй год в той же группе больных также в 7,6 раза было выше число «больших» кровотечений ($p = 0,001$), в 1,3 – смертей ($p = 0,019$), в 2,1 – ИМ ($p = 0,001$). По числу декомпенсаций СН, НС, инсультов за все годы наблюдения группы были сопоставимы.

Проведение анализа прогностической мощности шкал PRECISE-DAPT, GRACE 2.0 и CRUSADE относительно вероятности наступления геморрагических и ишемических событий на протяжении 2 лет амбулаторного ведения после перенесенного ИМ с

подъемом сегмента ST, среди категорий пациентов наиболее высокого риска по каждой из шкал, позволило выявить результаты, представленные в Табл. 4. Следует отметить, что возможность использования вышеуказанных шкал в качестве инструмента прогнозирования совокупности рисков у пациентов с ИМ на протяжении периода наблюдения большего, чем 12 месяцев, полностью подтвердилась.

Действительно, все три шкалы способны прогнозировать постинфарктные события. Среди пациентов высокого риска по шкале PRECISE-DAPT в течение 2 лет наблюдения зарегистрирован в 1,9 раза

Таблица 3. Ишемические и геморрагические события у пациентов с ИМ
Table 3. Ischemic and hemorrhagic events in MI patients

Срок / Term	Событие / Event	Все пациенты / All patients (n = 680)	Пациенты высокого риска по шкале PRECISE-DAPT / High PRECISE-DAPT risk score patients (n = 249)	Пациенты низкого риска по шкале PRECISE-DAPT / Low PRECISE-DAPT risk score patients (n = 431)	P
1 год / 1 year	Смерти / Deaths	174 (25,6)	89 (35,7)	85 (19,7)	0,001
	ИМ / MI	81 (11,9)	45 (18,1)	36 (8,4)	0,001
	Инсульты / Strokes	11 (1,6)	7 (2,8)	4 (0,9)	0,061
	НС / UA	81 (11,9)	28 (11,2)	53 (12,3)	0,684
	СН / HF	20 (2,9)	7 (2,8)	13 (3,0)	0,879
	«Большие» кровотечения / Major bleedings	17 (2,5)	15 (6,0)	2 (0,6)	0,001
2 год / 2 year	Смерти / Deaths	219 (32,2)	94 (37,8)	125 (29,0)	0,019
	ИМ / MI	97 (14,3)	54 (21,7)	43 (9,9)	0,001
	Инсульты / Strokes	19 (2,8)	8 (3,2)	11 (2,6)	0,615
	НС / UA	123 (19,6)	37 (14,9)	86 (19,9)	0,097
	СН / HF	34 (5,0)	10 (4,0)	24 (5,6)	0,371
	«Большие» кровотечения / Major bleedings	48 (7,1)	38 (15,3)	10 (2,3)	0,001

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда; НС – нестабильная стенокардия; СН – сердечная недостаточность.
Notes: HF – heart failure; MI – myocardial infarction; UA – instable angina.

Таблица 4. Частота возникновения ишемических и геморрагических событий у пациентов высокого риска по разным шкалам в течение 2 лет
Table 4. 2-year incidence of ischemic and hemorrhagic events in high-risk patients according to the different risk scores

Регистрируемые события / Registered events	Шкалы ишемического риска / Ischemic risk scores		P		Регистрируемые события / Registered events	Шкалы ишемического риска / Ischemic risk scores		P
	Высокий риск по шкале PRECISE-DAPT / High PRECISE-DAPT risk score (M = 249)	Высокий риск по шкале GRACE 2.0 / High GRACE 2.0 risk score (M = 134)				Высокий риск по шкале PRECISE-DAPT / High PRECISE-DAPT risk score (M = 249)	Высокий риск по шкале CRUSADE / High CRUSADE risk score (M = 102)	
Смерть / Death	94 (37,8%)	94 (70,2%)	0,001		Смерть / Death	94 (37,8%)	36 (35,3%)	0,666
ИМ / MI	54 (21,7%)	39 (29%)	0,107		ИМ / MI	54 (21,7%)	19 (18,6%)	0,522
Инсульты / Strokes	8 (3,2%)	6 (4,5%)	0,530		Инсульты / Strokes	8 (3,2%)	1 (0,9%)	0,230
НС / UA	37 (14,9%)	17 (12,7%)	0,099		НС / UA	37 (14,9%)	18 (17,6%)	0,515
СН / HF	10 (4%)	12 (8,9%)	0,048		СН / HF	10 (4%)	0 (0%)	0,041
«Большие» кровотечения / Major bleedings	38 (15,3%)	14 (10,5%)	0,190		«Большие» кровотечения / Major bleedings	38 (15,3%)	14 (13,7%)	0,714

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда; НС – нестабильная стенокардия; СН – сердечная недостаточность.
Notes: HF – heart failure; MI – myocardial infarction; UA – instable angina.

меньший процент смертей ($p = 0,001$) и в 2 раза меньшее число декомпенсаций СН ($p = 0,048$), чем у больных высокого риска по шкале GRACE 2.0, однако частота инсультов ($p = 0,530$), ИМ ($p = 0,107$), НС ($p = 0,099$) и «больших» кровотечений ($p = 0,190$) в группах сравнения было сопоставимым. Анализ различий PRECISE-DAPT со шкалой CRUSADE показал сопоставимую мощность в отношении прогнозирования числа «больших» кровотечений ($p = 0,714$), НС ($p = 0,515$), ИМ ($p = 0,522$), инсультов ($p = 0,230$). Кроме того, выявлена достоверная связь высокого риска по шкале CRUSADE с развитием большей частоты декомпенсации СН по сравнению с пациентами с высоким риском по шкале PRECISE-DAPT ($p = 0,041$).

Резюмируя вышесказанное, следует сказать, что шкала PRECISE-DAPT сопоставима со шкалой CRUSADE с позиций диагностики геморрагических рисков, однако она хуже, чем CRUSADE, выявляет пациентов с риском декомпенсации СН в постинфарктном периоде. В отношении сравнения шкалы PRECISE-DAPT с GRACE 2.0 показаны сопоставимые уровни по оценке риска инсультов, ИМ и НС, а шкала GRACE 2.0 лучше выявляет пациентов с высоким риском летального исхода и декомпенсации СН. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что шкала PRECISE-DAPT, в основном используемая для выявления пациентов с высоким риском геморрагических событий в течение 12 месяцев для рационального сокращения приема ДАТТ, является сопоставимой в сравнительном аспекте с CRUSADE и GRACE 2.0 силой прогнозирования нефатальных ишемических и геморрагических осложнений.

Обсуждение

По данным шведского национального регистра ОКС SWEDENHEART (2006–2010 гг.) [14], включающего 56 тысяч пациентов, частота развития ишемических событий снижается прямо пропорционально увеличению длительности приема ДАТТ от индексной катастрофы и составляет на 1000 человеко-лет для ДАТТ на протяжении 3 месяцев – 65,2, более 3 месяцев – 45,3, в течение 6 месяцев – 29,2, свыше полугода – 20,4. При этом отмечается, что рост частоты геморрагических событий (преимущественно за счет числа крупных кровотечений) на 1000 человеко-лет ассоциируется с увеличением длительности ДАТТ, составляя для 3-месячного лечения 11 и для превышающих эти сроки приема препаратов больных – 8. Делается вывод, что основной способ рационализации подходов к определению сроков ДАТТ – это комплексная оценка риска как ишемических, так и геморрагических событий.

В нашем исследовании среди пациентов с ИМ выявлено 20% больных с высоким риском летальных исходов в течение 24 месяцев после ОКС (по

шкале GRACE 2.0), 15% больных с очень высоким риском госпитальных кровотечений по шкале CRUSADE и в то же время 38% пациентов нуждались в переоценке стандартных сроков ДАТТ, имея высокий риск кровотечений в течение 12 месяцев после ОКС по шкале PRECISE-DAPT. Понятно, что в реальной клинической практике такой комплексной оценки риска у пациентов с ИМ не проводилось. В то же время хорошо понятно, что все эти пациенты нуждаются в пристальном наблюдении в рамках диспансерного наблюдения, превышающего стандартный срок 12 месяцев.

В наблюдательном исследовании Р.М. Но с соавторами убедительно показано [15], что на фоне необоснованных отказов от приема ДАТТ ишемические риски сохраняются крайне высокими даже в случаях реваскуляризации и имплантации стентов с лекарственным покрытием (ожидаемый риск (ОР) 2,00; доверительный интервал (ДИ) 1,06–3,75), а по результатам регистра PARIS после ЧКВ, в том числе и рамках ОКС, обоснованное прерывание ДАТТ ввиду высоких геморрагических рисков ассоциируется с меньшим риском ишемических событий, чем полное досрочное прекращение приема по любым иным причинам [16].

Примечательны результаты исследования PRODIGY [17], оценивающие на протяжении 2 лет наблюдения риски развития неблагоприятных событий при сравнении групп пациентов с ОКС + 6-месячная ДАТТ и ОКС + 24-месячная ДАТТ. Достоверных отличий по ишемическим событиям между двумя группами не было получено: 10,0 и 10,1%, соответственно (ОР 0,98; ДИ 0,74–1,29; $p = 0,91$), а частота крупных кровотечений по критериям TIMI составила 1,6 против 0,6% (ОР 0,38; ДИ 0,15–0,97; $p = 0,041$). Обращает на себя внимание, что в нашем регистровом исследовании среди пациентов с ИМ были получены несколько большие значения развития конечных точек за 2 года наблюдения: 32,2% – смертей, 14,3% – ИМ, 2,8% – инсультов, 19,6% – НС, 5% – декомпенсаций СН, 7,1% – «больших» кровотечений.

По данным I. Ferreira-Gonzalez с коллегами [18], 50% случаев преждевременных отказов от ДАТТ было связано с хирургическими вмешательствами и/или кровотечениями, в 32% – с согласованным с врачом решением, 18% – с самостоятельным решением пациента. Как раз последняя группа пациентов оказалась наиболее уязвимой с позиции риска повторных ишемических событий. При этом факты еще более низкой приверженности к назначению и приему ДАТТ у пациентов с ОКС хорошо известны в нашей стране [19, 20].

По мнению экспертов, одним из перспективных инструментов выбора максимально эффективной и безопасной персонифицированной стратегии ингибирования тромбоцитов и решения вопроса об определении

сроков ДАТТ могут стать шкалы оценки риска, такие как изученные в настоящем исследовании PRECISE-DAPT, GRACE 2.0 и CRUSADE [12], однако в кардиологической практике в России PRECISE-DAPT еще не была апробирована, в связи с чем еще не нашла свою нишу для широкого применения. В настоящее время для рискметрии после ИМ чаще применяется модель, основанная на исследовании Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) [21], с выборкой более 100 тысяч пациентов из 30 стран Европы, Северной и Южной Америки, Австралии и Новой Зеландии. Проверка работоспособности разрабатываемой шкалы была проведена проспективно на больных регистра GRACE и на внешней популяции больных с ИМ, вошедших в исследование GUSTO. Однако если ранее с помощью данного инструмента можно было оценить лишь риск внутрибольничной и 6-месячной смертности и развития рецидива ИМ, определив наиболее подходящие для данного больного способ лечения и его интенсивность, то сегодня данная шкала усовершенствована в модель GRACE 2.0 с продленными возможностями прогнозирования до 2 лет от ОКС. Подсчет баллов выполняется как вручную, так и автоматически, что сделало инструменты удобными к практическому применению.

Также широко используется врачами модель рискметрии, оценивающая геморрагический компонент после ИМ, базирующаяся на наблюдательной программе CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) [22-24], организованная в 2000 г. для повышения уровня приверженности к доказательной медицине у больных после ОКС. В программе принимали участие более 500 стационаров (68% – с возможностью инвазивного лечения) почти во всех штатах США. Всего было включено почти 190 тысяч больных, при этом наиболее высокий геморрагический риск был выявлен у 40,1% пациентов с ОКС. Одной из важнейших находок выполненного регистра CRUSADE стала систематизация госпитальных факторов риска развития кровотечений и создание на основании этого шкалы оценки риска кровотечений, положенной в основу электронного калькулятора.

Однако даже применение двух вышеуказанных

моделей в совокупности после возникшего ИМ не дает 100%-й гарантии точной оценки риска неблагоприятного исхода ОКС [25], но целесообразно в качестве значимого фактора для принятия клинического решения врачом с учетом особенностей истории болезни конкретного пациента, его условий жизни и предпочтений, а также возможностей региональной системы здравоохранения.

В связи с выявлением в настоящей работе сопоставимой силы прогнозирования постинфарктных исходов наряду с GRACE 2.0 и CRUSADE шкала PRECISE-DAPT, в целом применяемая при обосновании позиций рациональной модификации сроков ДАТТ, также в перспективе может быть интересна для дальнейшего изучения в качестве инструмента дополнительной оценки отдаленного риска у пациентов с ИМ [12], что необходимо при оптимизации мероприятий психологической реабилитации, модификации образа жизни и приверженности к лечению, назначении высокоинтенсивной статинотерапии, жестком контроле параметров гемодинамики и показателей метаболического гомеостаза.

Заключение

Проведенное на выборке регистра ОКС г. Кемерово ретроспективное сравнительное исследование мощности шкалы PRECISE-DAPT в отношении прогнозирования двухлетних исходов у больных с ИМ на амбулаторном этапе продемонстрировало ее сопоставимую предсказательную силу со шкалами GRACE 2.0 и CRUSADE.

Конфликт интересов

Д.Ю. Седых заявляет об отсутствии конфликта интереса. Р.М. Велиева заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Кашталап входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ. О.Л. Барбараш входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ.

Финансирование

Исследование без спонсорства в рамках фундаментальной темы ФГБНУ НИИ КПССЗ «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Информация об авторах

Седых Дарья Юрьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», врач-кардиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер», Кемерово, Российская Федерация;

Велиева Руфана Мамед Кызы, аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-

Author Information Form

Sedykh Daria Yu., Ph.D., researcher at the Laboratory of Pathophysiology of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; cardiologist at the State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation;

Veliyeva Rufana M., PhD student at the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues

исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», врач-кардиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер», Кемерово, Российская Федерация;

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация;

Барбараш Ольга Леонидовна, член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация.

Вклад авторов в статью

СДЮ – анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ВРМ – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

КВВ – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

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

of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; cardiologist at the State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

Kashtalap Vasily V., PhD, Head of Laboratory of Pathophysiology of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation;

Barbarash Olga L., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Ph.D., Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Chairperson of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation.

Author Contribution Statement

SDYu – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

VRM – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

KVV – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

BOL – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Libby P. The interface of atherosclerosis and thrombosis: basic mechanisms. *Vasc Med*, 1998; 3: 225-229.
2. Corti R., Fuster V., Badimon J.J. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 7-14.
3. Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation*, 2003; 107: 2072-2075.
4. Седых Д.Ю., Горбунова Е.В., Зыков М.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Факторы, связанные с риском смерти и госпитализации при развитии повторного инфаркта миокарда. *Креативная кардиология*. 2017; 11 (2): 98–108. doi: <http://dx.doi.org/10.24022/1997-3187-2017-11-2-98-108>.
5. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? *Кардиосоматика*. 2015; 6 (2):12-19.
6. Sanfeliu-Gimeno G., Peiro S., Ferreros I., Perez-Vicente R., Librero J., Catala-Lopez F., Ortiz F., Tortosa-Nacher V. Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: a retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information system in Valencia, Spain. *Journal of managed care pharmacy (JMCP)*. 2013; 3(19):247-257. doi: 10.18553/jmcp.2013.19.3.247
7. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MG. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovascular Qual Outcomes*. 2012; 5: 532-540. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964700
8. Эрлих А.Д. Двойная антитромбоцитарная терапия: необходимость приверженности к лечению и возможности ее повышения. *Атеротромбоз*. 2014; 2: 25-33.
9. Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Актуальные проблемы антитромботической терапии при остром коронарном синдроме (по материалам Европейского конгресса кардиологов 2017). *Медицинский совет*. 2017; 12: 82-88. 10.21518/2079-701X-2017-12-82-88.
10. Marenzi GS, Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, De Metrio M, Rubino M, Faggiano P. A new score for risk stratification of patients with acute myocardial infarction based on the PEGASUS-TIMI 54 criteria. *JACC*. 2017;69 (11): suppl 14.
11. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018; 39: 213–254. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
12. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T,

Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M. PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017; 389(10073):1025-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5.

13. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Кардиологический вестник. 2014; 4:3-60.

14. Chung SC, Gedeberg R, Nicholas O, James S, Jepsson A, Wolfe C, Heuschmann P, Wallentin L, Deanfield J, Timmis A, Jernberg T, Hemingway H. Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and in the UK. *Lancet*. 2014; 383:1305-1312. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62070-X

15. Ho PM, Fihn SD, Wang L, Bryson CL, Lowy E, Maynard C, Magid DJ, Peterson ED, Jesse RL, Rumsfeld JS. Clopidogrel and long-term outcomes after stent implantation for acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2007; 154(5):846-851. doi: 10.1016/j.ahj.2007.08.028

16. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witenbichler B, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013; 382(9906): 1714-1722. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1

17. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C et al. Short- versus long-term duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicentre trial. *Circulation* 2012, 125 (16): 2015-2026. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589.

18. Ferreira-Gonzalez I, Marsal J, Ribera A, Permanyer-Miralda G, García-Del Blanco B, Martí G et al. Background, incidence, and predictors of antiplatelet therapy discontinuation

during the first year after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2010; 122: 1017-1025. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938290

19. Хомицкая Ю.В., Аверков О.В., Руда М.Я. Долгосрочное наблюдение за подходами к антитромботической терапии у российских пациентов с острым коронарным синдромом: обсервационное исследование (EPICOR-RUS). *Неотложная кардиология*. 2017; 2:23-36.

20. Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС (часть 2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(5): 494-499. 21. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091. doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55

22. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):1873-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541

23. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, García-Acuña JM, González-Juanatey JR. Bleeding risk stratification in an era of aggressive management of acute coronary syndromes. *World J Cardiol*. 2014 Nov 26; 6(11): 1140-1148. doi: 10.4330/wjc.v6.i11.1140

24. Bhatt D, Roe MT., Peterson ED., Li Y, Chen AY, Harrington RA et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Results from the CRUSADE quality improvement initiative. *JAMA*. 2004; 292: 2096-2104. doi: 10.1001/jama.292.17.2096

25. Седых Д.Ю., Петров Г.П., Кашталап В.В. Различия приверженности к терапии у пациентов с первичным и повторным инфарктом миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(4):15-25.

REFERENCES

1. Libby P. The interface of atherosclerosis and thrombosis: basic mechanisms. *Vasc Med*, 1998, 3: 225-229.

2. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 7-14.

3. Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation*, 2003, 107: 2072-2075.

4. Sedykh DY, Gorbunova EV, Zykov MV, Kashtalap VV, Barbarash OL. Factors associated with the risk of death and hospitalization in recurrent myocardial infarction. *Kreativnaya kardiologiya*. (Creative Cardiology, Russian journal). 2017; 11 (2): 98-108 (in Russian)

5. Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV The patient after myocardial infarction: how to reduce a risk of recurrent ischemic event? *Cardiosomatics*. 2015; 6(2):12-19. (in Russian)

6. Sanfeliu-Gimeno G, Peiro S, Ferreros I, Perez-Vicente R, Librero J, Catala-Lopez F, Ortiz F, Tortosa-Nacher V. Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: a retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information system in Valencia, Spain. *Journal of managed care pharmacy (JMCP)*. 2013; 3(19):247-257. doi: 10.18553/jmcp.2013.19.3.247

7. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MG. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovascular Qual Outcomes*. 2012; 5: 532-540. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964700

8. Erlikh AD. Dual antiplatelet therapy: needs for compliance to therapy and possibilities its increase. *Atherothrombosis* 2014;2:25-33. (in Russian)

9. Kashtalap VV, Barbarash OL. Actual problems of

antithrombotic therapy in acute coronary syndrome (following the material presented at the European society of cardiology congress 2017). *Medical Council*. 2017; 12: 82-88. (in Russian)

10. Marenzi GS, Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, De Metrio M, Rubino M, Faggiano P. A new score for risk stratification of patients with acute myocardial infarction based on the PEGASUS-TIMI 54 criteria. *JACC*. 2017;69 (11): suppl 14.

11. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018; 39: 213-254. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.

12. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M. PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017; 389(10073):1025-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5.

13. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with elevations of the ST segment of the electrocardiogram. Recommendations from the Society of Emergency Cardiology Specialists and the relevant cardiology commission. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2014. 4:3-60. (in Russian)

14. Chung SC, Gedeberg R, Nicholas O, James S, Jepsson A, Wolfe C, Heuschmann P, Wallentin L, Deanfield J, Timmis A, Jernberg T, Hemingway H. Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and in the UK. *Lancet*. 2014; 383:1305-1312. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62070-X
15. Ho PM, Fihn SD, Wang L, Bryson CL, Lowy E, Maynard C, Magid DJ, Peterson ED, Jesse RL, Rumsfeld JS. Clopidogrel and long-term outcomes after stent implantation for acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2007; 154(5):846-851. doi: 10.1016/j.ahj.2007.08.028
16. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witenbichler B, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013; 382(9906): 1714–1722. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1
17. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C et al. Short- versus long-term duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicentre trial. *Circulation* 2012, 125 (16): 2015-2026. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589.
18. Ferreira-Gonzalez I, Marsal J, Ribera A, Permanyer-Miralda G, García-Del Blanco B, Martí G et al. Background, incidence, and predictors of antiplatelet therapy discontinuation during the first year after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2010; 122: 1017-1025. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938290
19. Khomitskaya YV, Averkov OV, Ruda MY. Long-term follow-up of antithrombotic management patterns in patients with acute coronary syndrome patients in Russia: an observational study (EPICOR-RUS study) *Emergency Cardiology*. 2017; 2:23-36 (in Russian)
20. Tolpygina SN, Polyanskaya YuN, Martsevich SYu. Treatment of patients with chronic ischemic heart disease in real clinical practice according to the data from PROGNOZ IBS register (part 2). *Ration Pharmacother Cardiol* 2013;9(5):494-499. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-5-494-499> (in Russian)
21. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091. doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55
22. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):1873-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541
23. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, García-Acuña JM, González-Juanatey JR. Bleeding risk stratification in an era of aggressive management of acute coronary syndromes. *World J Cardiol*. 2014 Nov 26; 6(11): 1140–1148. doi: 10.4330/wjc.v6.i11.1140
24. Bhatt D, Roe MT., Peterson ED., Li Y, Chen AY, Harrington RA et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Results from the CRUSADE quality improvement initiative. *JAMA*. 2004; 292: 2096–2104. doi: 10.1001/jama.292.17.2096
25. Sedykh DY, Petrov GP, Kashtalov VV. Differences in adherence behaviour patterns in patients with primary and recurrent myocardial infarction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(4):15-25. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4-15-25> (In Russian)

Для цитирования: Д.Ю. Седых, Р.М. Велиева, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараши. Сравнительная оценка прогностической значимости шкал риск-метрии у пациентов с инфарктом миокарда. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (4): 46-55. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-46-55

To cite: D.Yu. Sedykh, R.M. Veliyeva, V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash. Comparison of prognostic value of risk assessment scores in patients with myocardial infarction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (4): 46-55. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-46-55



УДК 616.127-005.8-08

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-56-64

РОЛЬ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ПОСТИНФАРКТНОГО ПЕРИОДА (ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА)

А.А. Гарганеева, Е.А. Кузелева, О.В. Тукиш ✉

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», пер. Кооперативный 5, Томск, Российская Федерация, 634009

Основные положения

• Приверженность лечению является отдельным независимым аспектом эффективности мероприятий вторичной профилактики ИБС. Несоблюдение врачебных рекомендаций пациентами, перенесшими ИМ, приводит к кратному увеличению вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде. При этом менее половины пациентов, выживших после перенесенного инфаркта миокарда, строго соблюдают рекомендации лечащего врача относительно применяемой медикаментозной терапии.

Цель

Изучить влияние долгосрочной приверженности лечению на течение постинфарктного периода с учетом клинико-анамнестической характеристики пациентов, особенностей назначаемой медикаментозной терапии.

Материалы и методы

В исследование включено 115 пациентов, выживших после перенесенного инфаркта миокарда и зарегистрированных в базе данных «Регистра острого инфаркта миокарда». Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении 5 лет. Для определения степени приверженности лечению применялась шкала Мориски-Грина. Статистическая обработка результатов производилась с использованием программы Statistica v10.0 и демо-версии программы SPSS Statistics Desktop, v22.0.

Результаты

В результате проведенного исследования установлено, что только 45% пациентов, выживших после перенесенного инфаркта миокарда, строго соблюдали рекомендации лечащего врача относительно применяемой медикаментозной терапии. По результатам анализа кривых Каплана-Майера было установлено, что приверженность лечению у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в настоящем исследовании играла даже большую роль, чем соответствие медикаментозной терапии существующим рекомендациям. Однако средние значения показателей липидограммы не достигали целевых уровней не зависимо от степени приверженности. Кроме этого, каждый пятый пациент, строго соблюдавший врачебные рекомендации, не достигал целевых уровней артериального давления.

Заключение

Приверженность лечению является независимым аспектом эффективности мероприятий вторичной профилактики ишемической болезни сердца. Несоблюдение врачебных рекомендаций пациентами, перенесшими инфаркт миокарда, приводит к кратному увеличению вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде. Вместе с тем, установленный факт отсутствия достижения целевых значений липидограммы и уровня артериального давления в постинфарктном периоде даже у приверженных лечению пациентов обусловлен, по-видимому, назначением недостаточных доз медикаментозных препаратов, что также требует к себе повышенного внимания и коррекции.

Ключевые слова

Острый инфаркт миокарда • Постинфарктный период • Приверженность лечению

Поступила в редакцию: 14.06.19; поступила после доработки: 21.07.19; принята к печати: 15.08.19

THE ROLE OF TREATMENT ADHERENCE AFTER MYOCARDIAL INFARCTION (ACCORDING TO THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION REGISTRY)

А.А. Garganeeva, Е.А. Kuzheleva, О.В. Turkish ✉

Для корреспонденции: Тукиш Ольга Викторовна, e-mail: kitti-lit@yandex.ru, тел. +7 (382-2) 56-52-75; адрес: 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская 111а

Corresponding author: Turkish Olga V., e-mail: kitti-lit@yandex.ru, phone +7 (382-2) 56-52-75; adress: Russian Federation, 634012, Tomsk, 111a, Kievskaya St.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

Highlights

- Adherence to treatment is a separate independent determinant of the effectiveness of secondary prevention of coronary artery disease. Failure to comply with medical recommendations by patients after myocardial infarction leads to a multiple increase in the likelihood of adverse cardiovascular events. Thus, less than half of the patients who survived after myocardial infarction strictly adhere the drug therapy prescribed by the attending physicians.

Aim	To evaluate the effects of long-term treatment adherence in the post-infarction period, taking into account the clinical and demographic data of patients and the prescribed drug therapies.
Methods	A total of 115 patients who survived after myocardial infarction and recruited in the Acute Myocardial Infarction Registry were enrolled in the study. Patients were followed up for 5 years. Treatment adherence was evaluated with the Moriscos-Green scale. Obtained data were processed using the commercially available software Statistica 10.0 and SPSS Statistics Desktop 22.0.
Results	Only 45% of patients who survived after myocardial infarction, strictly followed the recommendations of the attending physician regarding the prescribed drug therapy. The Kaplan-Mayer estimator reported that adherence to treatment in patients with myocardial infarction had a more significant role than the compliance of drug therapy with the existing guidelines. However, the mean values of the lipid profile did not reach the target levels regardless of patients' adherence. In addition, one patient out of five who was strictly adhered to the medical recommendations did not reach the target levels of blood pressure.
Conclusion	Adherence to treatment is an independent determinant of the effectiveness of secondary prevention of coronary artery disease. Failure to adhere medical recommendations by patients after myocardial infarction leads to a multiple increase in the likelihood of adverse cardiovascular events. However, failure to achieve the target lipid and blood pressure goals even in those patients who were strictly adhered to treatment may be associated with insufficient doses of drugs, thereby requiring particular attention and concern.
Keywords	Acute myocardial infarction • Postinfarction period • Treatment adherence

Received: 14.06.19; received in revised form: 21.07.19; accepted: 15.08.19

Список сокращений

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда	РОИМ – регистр острого инфаркта миокарда

Введение

Бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) оказывает влияние на все ведущие медико-демографические показатели как в России, так и во всем мире. На фоне улучшения эпидемиологической обстановки, связанной с болезнями системы кровообращения, в странах Западной Европы и США, обусловленной, большей частью, эффективной борьбой с факторами риска, такими как курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, в России эта динамика не имеет такой позитивной направленности, и, несмотря на значительные усилия, предпринимаемые в данной области, переломить имеющуюся ситуацию пока не удается [1, 2].

Безусловно, наблюдаемое в последнее время повышение выживаемости пациентов при острых формах ССЗ, таких как инфаркт миокарда (ИМ), имеет колоссальное значение, поскольку предоставляет человеку шанс на жизнь. Вместе с тем, помимо выживаемости, необходимо обеспечить и достойное качество жизни, а также возможность профессиональной реализации для трудоспособных пациентов, что приведет к снижению экономических потерь, связанных с ССЗ, для государства в целом. Решение поставленной задачи представляется возможным только в условиях оптимизации мероприятий вторичной профилактики, а именно, борьбы с факторами риска, проведением физической

реабилитации и применением научно-обоснованной медикаментозной терапии [1, 3]. Необходимо обеспечить не только соответствие врачебных назначений существующим рекомендациям, но и высокую степень приверженности пациентов назначенному лечению, поскольку только такой подход позволит использовать весь потенциал лекарственной терапии для улучшения течения и прогноза ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов, перенесших ИМ.

Приверженность лечению представляет собой степень соответствия поведения больного в отношении соблюдения приема медикаментозных препаратов, диеты и мер по изменению образа жизни рекомендациям, полученным от врача [4]. В настоящее время проблема приверженности пациентов назначенному лечению остается одной из самых актуальных в вопросах, касающихся сердечно-сосудистых заболеваний [1, 5–9].

Таким образом, целью настоящего исследования явилось изучение влияния долгосрочной приверженности лечению на течение постинфарктного периода с учетом клинико-anamnestической характеристики пациентов и особенностей назначаемой медикаментозной терапии.

Материал и методы

Проведение исследования основано на использовании в качестве основного источника данных информационно-аналитической системы «Регистр острого инфаркта миокарда» (РОИМ), разработанной экспертами Всемирной организации здравоохранения и функционирующей на базе НИИ кардиологии г. Томска более 30 лет [10].

В исследование включались пациенты, выжившие после перенесенного в 2007 г. острого ИМ и зарегистрированные в базе данных РОИМ (исключались пациенты, погибшие от острого ИМ на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи). Общее число пациентов составило 533 человека, за которыми осуществлялось проспективное наблюдение на протяжении 5 лет. Для получения необходимой информации анализировалась медицинская документация лечебно-профилактических учреждений города, патологоанатомических отделений, бюро судебно-медицинской экспертизы.

Информация, достаточная для статистической обработки, была получена в отношении 439 пациентов, из которых 153 случая (35%) закончились летальным исходом в течение периода наблюдения. У выживших пациентов оценивалось развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как повторные инфаркты миокарда, госпитализации по поводу прогрессирования коронарной или сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца. Выжившим пациентам предлагалось прой-

ти анкетирование с целью определения степени приверженности лечению. Таким образом, часть пациентов ($n = 115$) была включена в исследование по изучению долгосрочной приверженности лечению на основании теста Мориски-Грина, по результатам которого больные были разделены на 2 группы в зависимости от степени приверженности назначенной медикаментозной терапии: 1-ю группу ($n = 65$) составили пациенты с плохой приверженностью лечению (0–2 балла по результатам теста Мориски-Грина), 2-ю группу ($n = 50$) – «приверженные» больные (3–4 балла по результатам теста). В группе выживших пациентов, не принимавших участие в анкетировании для определения степени приверженности лечению ($n = 171$), частота регистрации неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение периода наблюдения составила 70% и была сопоставима с исследуемой выборкой (62%; $p = 0,14$).

Все пациенты были включены в исследование с их письменного согласия (Хельсинская декларация, 1964), в том числе на обработку персональных данных. Протокол исследования был одобрен локальным Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистической программы Statistica v10.0 и демо-версии программы SPSS Statistics Desktop, v22.0. Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Описание количественных данных в случае нормального закона распределения осуществлялось в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($\mu \pm \sigma$). Проверка распределения количественных данных выполнялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Качественные значения представлены в абсолютных и относительных величинах (n (%)). Для сравнения количественных данных использовался t критерий Стьюдента. Для определения статистической значимости различий номинальных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера). При проведении множественных попарных сравнений выборок достигнутый уровень значимости корректировался с учетом поправки Бонферрони. Анализ времени до развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий выполнялся методом Каплана-Майера, сравнительная оценка полученных графиков проводилась при помощи логрангового критерия. Для выявления факторов, влияющих на течение и прогноз заболевания, производился расчет отношения шансов.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по гендерно-возрастным характеристикам: в обеих группах преобладали лица мужского пола, составив до 60%

от общего числа включенных в исследование пациентов. Средний возраст пациентов составил 62±10 лет. Клинико-анамнестические данные также не различались для представителей двух групп (Табл. 1).

Исходные лабораторные показатели липидного обмена, гликемии, скорости клубочковой фильтрации, а также величина фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографического исследования были сопоставимы для «приверженных» и «не приверженных» пациентов (Табл. 2).

В остром периоде инфаркта миокарда корона-

рография была проведена 46% пациентов 1-й группы и 56% – 2-й группы (p = 0,3). По ее результатам установлено, что среди пациентов 2-й группы чаще встречалось двухсосудистое поражение коронарного русла (17% и 43%, соответственно, p = 0,03). Интервенционное восстановление коронарного кровотока было выполнено 16 пациентам 1-й группы (24%) и 18 пациентам 2-й группы (36%; p = 0,3). Прямая реваскуляризация потребовалась 3 пациентам 1-й группы и 2 пациентам 2-й группы (p = 0,8). Фармакологическая стратегия реперфузии была избрана

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в группах с различной степенью приверженности лечению
Table 1. Clinical and demographic data of patients after myocardial infarction in groups with different degree of treatment adherence

Показатель / Parameters	1-я группа «не приверженные» (n = 65) / Group 1 “non-adherent” (n = 65)	2-я группа «приверженные» (n = 50) / Group 2 “adherent” (n = 50)	p
Средний возраст (μ±σ), годы / Mean age, years	61±10	62±10	0,7
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) / History of myocardial infarction	9 (14)	10 (20)	0,4
Стенокардия напряжения, n (%) / Angina pectoris, n (%)	34 (52)	30 (60)	0,4
Гипертоническая болезнь, n (%) / Hypertension, n (%)	51 (79)	40 (80)	0,8
Курение, n (%) / Smoking, n (%)	30 (46,2)	23 (46)	0,4
Сахарный диабет, n (%) / Diabetes mellitus, n (%)	14 (22)	12 (24)	0,8
Инсульт в анамнезе, n (%) / History of stroke, n (%)	5 (8)	4 (8)	0,6
Хроническая сердечная недостаточность, n (%) / Chronic heart failure, n (%)	19 (29)	20 (40)	0,2
Индекс массы тела (μ±σ), кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	29±4	29±5	0,6
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, n (%) / ST-segment elevation myocardial infarction, n (%)	49 (75)	42 (84)	0,3
Осложнения острого периода инфаркта миокарда, n (%) / Complications of acute myocardial infarction, n (%)	30 (46)	28 (56)	0,3
Среднее САД (μ±σ), мм рт. ст. / Mean SBP, mm Hg	138±15	137±15	0,6
Среднее ДАД (μ±σ), мм рт. ст. / Mean DBP, mm Hg	89±6	88±7	0,6
Уровень САД больше 140 мм рт. ст., n (%) / SBP >140 mm Hg,	40 (61)	28 (56)	0,5

Примечание: p – достигнутый уровень значимости; μ±σ – среднее значение и среднееквадратичное отклонение; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление.
Note: μ±σ – mean and standard deviation; DBP – diastolic blood pressure; SBP – systolic blood pressure.

Таблица 2. Результаты лабораторно-инструментального обследования пациентов, перенесших инфаркт миокарда
Table 2. Laboratory and instrumental data of patients after myocardial infarction

Показатель / Parameters	1-я группа «не приверженные» (n = 65) / Group 1 “non-adherent” (n = 65)	2-я группа «приверженные» (n = 50) / Group 2 “adherent” (n = 50)	p
Общий холестерин, (μ±σ) ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	5,6±1,2	5,7±1,3	0,9
Триглицериды, (μ±σ) ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	2,08 ±0,7	2,5 ±0,8	0,2
Липопротеиды низкой плотности, (μ±σ) ммоль/л / Low density lipoproteins, mmol/L	4,05±1,3	3,75±1,1	0,2
Липопротеиды высокой плотности, (μ±σ) ммоль/л / High density lipoproteins, mmol/L	1±0,3	1,1 ±0,3	0,3
Уровень гликемии, (μ±σ) ммоль/л / Glycemic level, mmol/L	6,7±1,6	6,6±1,7	0,8
Скорость клубочковой фильтрации, (μ±σ) мл/мин/1,73 м ² / Glomerular filtration rate, ml/min/1,73 m ²	73±18	75±17	0,5
Фракция выброса левого желудочка (μ±σ), % / Left ventricular ejection fraction, %	53±11	51±12	0,6

Примечание: μ±σ – среднее значение и среднееквадратичное отклонение; p – достигнутый уровень значимости.
Note: μ±σ – mean and standard deviation.

у 22% и 33% пациентов, соответственно ($p = 0,2$). В отношении 8% пациентов 1-й группы и 14% – 2-й группы – было проведено комбинированное фармакоинвазивное вмешательство ($p = 0,4$). Таким образом, попытка восстановления коронарного кровотока была предпринята у 49% «не приверженных» пациентов и 62% «приверженных» больных ($p = 0,2$).

Медикаментозное лечение пациентов, перенесших ИМ, назначенное при выписке из стационара, в обеих исследуемых группах не различалось: частота назначения основных групп лекарственных препаратов была сопоставима. Так, бета-адреноблокаторы назначались 88% пациентов в 1-й группе и 84% – во второй ($p = 0,6$); антиагреганты – всем пациентам 1-й группы и 98% пациентов во 2-й группе ($p = 0,1$), двойная антиагрегантная терапия несколько чаще назначалась пациентам 2-й группы, однако различия статистической значимости не достигали – 32% и 48%, соответственно ($p = 0,2$); прием статинов был рекомендован 77% и 76% пациентов ($p = 0,7$); препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, назначались 87% пациентов 1-й группы и 78% – второй ($p = 0,1$). По остальным препаратам также существенных различий выявлено не было.

Через пять лет наблюдения группа пациентов с плохой приверженностью назначенному лечению значительно превосходила противоположную группу по количеству случаев повторных ИМ (25% в 1-й группе и 10% во 2-й; $p = 0,04$). Выявлено, что у пациентов, «не приверженных» лечению, риск развития повторного ИМ повышался в 3 раза по сравнению с «приверженными» больными (ОШ 2,9; 95%ДИ 1,109–8,977; $p = 0,04$). В свою очередь развитие повторного не фатального ИМ повышало риск летального исхода в постинфарктном периоде в 4,5 раза (ОШ 4,5; 95%ДИ 2,2–8,99; $p < 0,001$). У пациентов, «не приверженных» лечению, в 2 раза чаще регистрировались различные виды наруше-

ний сердечного ритма, чем у больных, регулярно принимающих рекомендованные препараты (45 и 22% соответственно; $p = 0,01$). Таким образом, плохая приверженность лечению значительно увеличивала вероятность развития аритмий в постинфарктном периоде (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,4–7,65; $p = 0,005$). Прогрессирование хронической сердечной недостаточности (30 и 22%; $p = 0,3$), а также число госпитализаций в связи с обострением ишемической болезни сердца за указанный промежуток времени (52 и 42%; $p = 0,2$) несколько чаще наблюдались у пациентов 1-й группы, однако из-за небольшого объема выборки необходимый уровень статистической значимости не был достигнут. Общая частота регистрации комбинированной вторичной конечной точки (развитие любого из неблагоприятных сердечно-сосудистых событий отдельно или в сочетании между собой) у «не приверженных» пациентов (72%) была значительно выше, чем у «приверженных» (42%; $p = 0,001$).

Средние уровни систолического и диастолического АД через 5 лет после перенесенного ИМ значительно различались у представителей двух групп. Причем, значение систолического АД в группе пациентов, «не приверженных» лечению, не только было выше, чем среди «приверженных», но и превышало целевые показатели, составив в среднем 143 ± 18 мм рт. ст., тогда как в 1-й группе аналогичный показатель был равен 132 ± 15 мм рт. ст., $p = 0,04$. Уровень диастолического АД составил 88 ± 8 мм рт. ст. и 83 ± 7 мм рт. ст. соответственно 1-й и 2-й группам, $p = 0,03$. Целевые значения АД не были достигнуты в 62% случаев в 1-й группе и в 18% случаев – во 2-й группе, $p < 0,001$, что, по данным статистического анализа, способствовало ухудшению клинического течения постинфарктного периода у таких пациентов в виде увеличения частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ 4,97; 95% ДИ 1,8–14,1; $p = 0,001$) (Рис. 1).

Уровень общего холестерина, так же как атерогенных фракций липопротеидов, был выше в 1-й группе пациентов, тогда как в отношении ЛПВП наблюдалась обратная зависимость (Табл. 3). Следует отметить, что целевые уровни показателей липидограммы не были достигнуты в обеих исследуемых группах через 5 лет после перенесенного ИМ.

В течение 5 лет наблюдения установлено прогрессивное уменьшение частоты назначения основных классов лекарственных препаратов в обеих исследуемых группах. Так, на этапе 5 лет наблюдения только 60% пациентов 1-й группы принимали бета-адреноблокаторы, тогда как во 2-й группе число таких больных составило 78% ($p = 0,04$). Меньше половины пациентов 1-й группы (48%) и три четверти пациентов 2-й группы (74%) принимали препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую

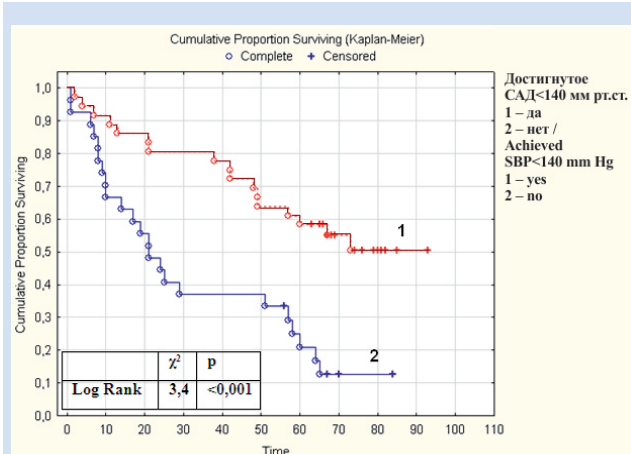


Рисунок 1. Влияние достижения целевого уровня систолического артериального давления на течение постинфарктного периода

Figure 1. Effects of achieving the target level of systolic blood pressure on the clinical course after myocardial infarction

систему ($p = 0,01$). Статины получали 51 и 60%, соответственно двум группам ($p = 0,3$). Девять из десяти пациентов в каждой группе получали антиагрегантную терапию препаратом ацетилсалициловой кислоты (92 и 90%, $p = 0,7$), каждому десятому пациенту назначалась двойная терапия, направленная на подавление агрегации тромбоцитов (11 и 10%, $p = 0,6$).

Установлено, что только 28% пациентов (23% «не приверженных» и 34% «приверженных») получали комплексную медикаментозную терапию через 5 лет после перенесенного ИМ, включающую бета-адреноблокаторы, антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антиагреганты, статины (ABCD-терапия). Учитывая этот факт, каждая из исследуемых групп пациентов была разделена на 2 подгруппы в зависимости от соответствия назначаемой медикаментозной терапии существующим рекомендациям. Подгруппу 1a составили пациенты, «не приверженные» лечению и получающие медикаментозную терапию согласно современным рекомендациям (ABCD-терапия) ($n =$

24); подгруппа 1b представлена больными, имеющими низкую степень приверженности, у которых медикаментозная терапия не соответствовала рекомендациям (применение менее четырех групп жизненно-важных препаратов) ($n = 29$). В подгруппу 2a вошли пациенты с высокой степенью приверженности и соответствующей стандартам терапией, 2b подгруппа включала больных, получающих терапию, не соответствующую стандартам, но при этом строго соблюдавших режим приема препаратов ($n = 33$); Анализ проводился методом Каплана-Мейера с оценкой времени до регистрации вторичной конечной точки для всех четырех подгрупп. После общего сравнения осуществлялось попарное сравнение полученных графиков, результат интерпретировался с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений (Рис. 2).

Таким образом, пациенты, приверженные лечению, демонстрировали сопоставимые значения медиан времени до развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде не зависимо от соответствия назначаемой

Таблица 3. Клинико-лабораторные данные пациентов через пять лет после перенесенного инфаркта миокарда
Table 3. Clinical and laboratory data of patients five years after myocardial infarction

Показатель / Parameters	1-я группа «не приверженные» (n = 65) / Group 1 “non-adherent” (n = 65)	2-я группа «приверженные» (n = 50) / Group 2 “adherent” (n = 50)	p
Общий холестерин, ($\mu\pm\sigma$) ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	5,24 $\pm$ 0,9	4,9 $\pm$ 0,9	0,047
Триглицериды, ($\mu\pm\sigma$) ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	1,6 $\pm$ 0,5	1,6 $\pm$ 0,5	0,9
Липопротеиды низкой плотности, ($\mu\pm\sigma$) ммоль/л / Low density lipoproteins, mmol/L	4,55 $\pm$ 1,4	3,13 $\pm$ 1,1	<0,001
Липопротеиды высокой плотности, ($\mu\pm\sigma$) ммоль/л / High density lipoproteins, mmol/L	0,9 $\pm$ 0,2	1,13 $\pm$ 0,2	<0,001
Среднее САД ($\mu\pm\sigma$), мм рт. ст. / Mean SBP, mm Hg	143 $\pm$ 18	132 $\pm$ 15	0,04
Среднее ДАД ($\mu\pm\sigma$), мм рт. ст. / Mean DBP, mm Hg	88 $\pm$ 8	83 $\pm$ 7	0,03
Уровень САД больше 140 мм рт. ст., n (%) / SBP more than 140 mm Hg	40 (62)	9 (18)	<0,001

Примечание: $\mu\pm\sigma$ – среднее значение и среднеквадратичное отклонение; p – достигнутый уровень значимости; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление.
Note: $\mu\pm\sigma$ – mean and standard deviation; DBP – diastolic blood pressure; SBP – systolic blood pressure.

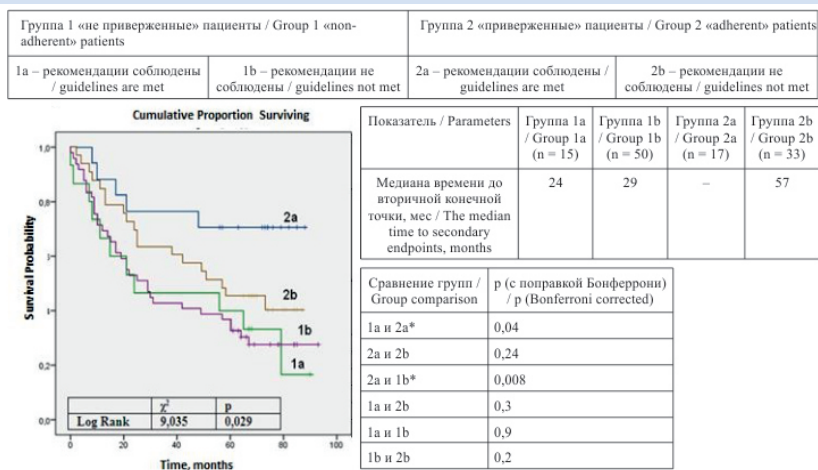


Рисунок 2. Зависимость характера клинического течения постинфарктного периода от приверженности лечению
Figure 2. Dependence of the clinical course after myocardial infarction period on treatment adherence

медикаментозной терапии существующим рекомендациям. Вместе с тем, у больных, лечение которых включало в себя назначение всех необходимых групп лекарственных препаратов, выявлены значительные различия по характеру клинического течения постинфарктного периода в зависимости от приверженности лечению. То есть, приверженность лечению в нашем исследовании продемонстрировала даже большее влияние на течение постинфарктного периода, чем соответствие назначаемой терапии существующим рекомендациям.

Обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что только 45% пациентов, выживших после перенесенного инфаркта миокарда, строго соблюдают рекомендации лечащего врача относительно применяемой медикаментозной терапии. Полученные результаты соответствуют литературным данным, свидетельствующим о крайне низкой приверженности лечению при терапии хронических неинфекционных заболеваний [1, 5–7]. Вместе с тем, по итогам анализа данных пятилетнего наблюдения, а также исходя из литературных источников, плохая приверженность лечению является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде [1, 11, 13]. По результатам анализа кривых Каплана-Майера было установлено, что приверженность лечению у пациентов, перенесших ИМ, в настоящем исследовании играла даже большую роль, чем соответствие медикаментозной терапии существующим рекомендациям. Однако следует обратить внимание, что средние значения показателей липидограммы не достигали целевых уровней независимо от степени приверженности, что, согласно литературным данным, имеет негативное влияние на течение и прогноз заболевания [12]. Кроме этого, каждый пятый пациент, строго соблюдавший врачебные рекомендации, не достигал целевых уровней артериального давления. Полученные данные являются своеобразными маркерами, свидетельствующими о недостаточной эффективности назначаемой патогенетической терапии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Во многом это обусловлено применением низких дозировок лекарственных средств. Так, дозировка статинов в исследуемой когорте в 60% случаев не превышала и половины от рекомендуемой [13]. Таким образом, полученные результаты еще раз акцентируют внимание на необходимости назначения научно-обоснованной патогенетической медика-

ментозной терапии в достаточных для достижения целевых показателей дозах у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Кроме этого, проведенное исследование продемонстрировало ключевую роль приверженности лечению в клиническом течении постинфарктного периода.

Ограничения исследования. В настоящем исследовании не изучалась приверженность лечению у пациентов, погибших в отдаленном постинфарктном периоде, поскольку анкетирование проводилось через 5 лет после перенесенной коронарной катастрофы. Вполне вероятно, что степень приверженности лечению в группе умерших больных могла существенно отличаться от представленной группы. Вместе с тем, согласно цели исследования, в данной работе изучалась частота развития нефатальных сердечно-сосудистых событий после перенесенного инфаркта миокарда в зависимости от степени приверженности лечению. Исследуемая когорта численностью 115 человек составила 40% от всех выживших пациентов, включенных в исследование.

Заключение

Приверженность лечению является отдельным независимым аспектом эффективности мероприятий вторичной профилактики ИБС. Уровень приверженности лечению не связан с особенностями клинического течения острого ИМ, стратегией реваскуляризации, назначаемой медикаментозной терапией. Несоблюдение врачебных рекомендаций пациентами, перенесшими ИМ, приводит к кратному увеличению вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде, в том числе в 3 раза увеличивается риск повторного ИМ, нарушений сердечного ритма. Вместе с тем установленный факт отсутствия достижения целевых значений липидограммы и уровня артериального давления в постинфарктном периоде даже у приверженных лечению пациентов обусловлен, по-видимому, назначением недостаточных доз медикаментозных препаратов, что также требует к себе повышенного внимания и коррекции.

Конфликт интересов

А.А. Гарганеева входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ. Е.А. Кужелева заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Тукиш заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Гарганеева Алла Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением патологии миокарда научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного

Author Information Form

Garganeeva Alla A., PhD, Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Institution Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,

учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9488-6900

Кужелева Елена Андреевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения патологии миокарда Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8070-2234

Тукиш Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения патологии миокарда научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация. **ORCID** 0000-0002-7661-5808

Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9488-6900

Kuzheleva Elena A., PhD, researcher at the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Institution Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8070-2234

Tukish Olga V., PhD, research assistant at the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Institution Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. **ORCID** 0000-0002-7661-5808

Вклад авторов в статью

ГАА – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ, написание статьи, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации; полная ответственность за содержание;

КЕА – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации; полная ответственность за содержание;

ТОВ – анализ и интерпретация данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации; полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

GAA – significant contribution to the concept and design of the study, data analysis, editing, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

KEA – significant contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

TOV – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; (6): 7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.

2. Федеральная служба государственной статистики: здравоохранение. Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/ (дата обращения 07.06.2019)

3. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л., Долецкий А.А., Красницкий В.Б., Лебедева Е.В и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. CardioСоматика. 2014; прил.1: 5-42.

4. Haynes R.B., Taylor D.W., Sackett D.L., et al. Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. Compliance in health care. Johns Hopkins University Press 1979: 49-62.

5. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (4): 519-524. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524

6. Седых Д.Ю., Петров Г.П., Кашталап В.В. Различия приверженности к терапии у пациентов с первичным и повторным инфарктом миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (4): 15-25. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-4-15-25

7. Zullig L.L., Ramos K., Bosworth H.B. Improving

Medication Adherence in Coronary Heart Disease. Current Cardiology Reports. 2017; 19 (11): 113. doi: 10.1007/s11886-017-0918-y.

8. Haase J., Farris K.B., Dorsch M.P. Mobile Applications to Improve Medication Adherence. Telemed J E Health. 2017; 23 (2): 75-79. doi: 10.1089/tmj.2015.0227

9. Náfrádi L., Nakamoto K., Schulz P.J. Is patient empowerment the key to promote adherence? A systematic review of the relationship between self-efficacy, health locus of control and medication adherence. PLoS One. 2017; 12 (10): e0186458. doi: 10.1371/journal.pone.0186458

10. 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; 6: 463-466

11. Сафроненко В.А., Чесникова А.И., Хрипун А.В. Особенности течения ишемической болезни сердца у пациентов с 5-летним анамнезом инфаркта миокарда в зависимости от приверженности к терапии. Медицинский вестник Юга России. 2013; 1: 60-63

12. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. EurHeart J. 2016; 37 (39): 2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.

13. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Ефимова Е.В., Тукиш О.В. Медикаментозная терапия пациентов, перенесших инфаркт миокарда, как важнейшая составляющая поликлинического этапа кардиореабилитации. Кардиосоматика. 2015; 3: 22-26

REFERENCES

1. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018; (6): 7-122. (In Russian) doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.

2. Federal state statistics service: health care. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/ (accessed 07.06.2019) (In Russian)

3. Aronov D.M., Bubnova M.G., Barbarash O.L., et al. Acute myocardial infarction with ST-elevation of the electrocardiogram: rehabilitation and secondary prevention: Russian clinical guidelines. *Cardiosomatics* 2014; app. 1: 5-42. (In Russian)
4. Haynes R.B., Taylor D.W., Sackett D.L., et al. Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. *Compliance in health care*. Johns Hopkins University Press 1979: 49-62.
5. Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y. The problem of adherence to the treatment in modern medicine: possibilities of solution, impact on the effectiveness of therapy and disease outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017; 13 (4): 519-524. (In Russian) doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524
6. Sedykh D.YU., Petrov G.P., Kashtalap V.V. Differences in adherence behaviour patterns in patients with primary and recurrent myocardial infarction. 2018; 7 (4): 15-25. (In Russian) doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-15-25
7. Zullig L.L., Ramos K., Bosworth H.B. Improving Medication Adherence in Coronary Heart Disease. *Current Cardiology Reports*. 2017; 19 (11): 113. doi: 10.1007/s11886-017-0918-y.
8. Haase J., Farris K.B., Dorsch M.P. Mobile Applications to Improve Medication Adherence. *Telemed J E Health*. 2017; 23 (2): 75-79. doi: 10.1089/tmj.2015.0227
9. Náfrádi L., Nakamoto K., Schulz P.J. Is patient empowerment the key to promote adherence? A systematic review of the relationship between self-efficacy, health locus of control and medication adherence. *PLoS One*. 2017; 12 (10): e0186458. doi: 10.1371/journal.pone.0186458
10. Garganeeva A.A., Okrugin S.A., Borel K.N., Kuzheleva E.A., Parshin E.A. Myocardial infarction at the border of two centuries: demographic and social tendencies. *Clinical medicine* 2016; 6: 463-466. (In Russian)
11. Safronenko V.A., Chesnikova A.I., Khripun A.V. Features of coronary heart disease in patients with 5-year history of myocardial infarction depending of adherence. *Medical Herald of the South of Russia*. 2013; 1: 60-63. (In Russian)
12. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *EurHeart J*. 2016; 37 (39): 2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
13. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Efimova E.V., Tukish O.V. Drug therapy of patients with myocardial infarction as the most important component of a polyclinic stage of cardiorehabilitation. *Cardiosomatics*. 2015; 3: 22-26. (In Russian)

Для цитирования: А.А. Гарганеева, Е.А. Кузелева, О.В. Тукиш. Роль приверженности лечению в клиническом течении постинфарктного периода (по данным регистра острого инфаркта миокарда). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (4): 56-64. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-56-64

To cite: A.A. Garganeeva, E.A. Kuzheleva, O.V. Tukish. The role of treatment adherence after myocardial infarction (according to the acute myocardial infarction registry). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (4): 56-64. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-56-64



УДК 616.127-005.8-08(075.8)

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-65-71

ОРГАНИЗАЦИЯ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

С.А. Устюгов¹, С.Е. Головенкин² ✉, С.Ю. Никулина²

¹Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», ул. Партизана Железняка, 3, г. Красноярск, Российская Федерация, 660022; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, Российская Федерация, 660022

Основные положения

• Региональные особенности Красноярского края (большая площадь, низкая плотность населения в ряде районов) затрудняют оказание помощи пациентам острым коронарным синдромом, в том числе и организацию кардиореабилитации. Авторы впервые проанализировали проведение реабилитационных мероприятий у пациентов с данной патологией за последние шесть лет в Красноярском крае. Выявлена частота проведения реабилитационных мероприятий, место их проведения, выявлены недостатки, намечены планы по совершенствованию этапов реабилитационных мероприятий в регионе.

Цель	Проанализировать проведение реабилитационных мероприятий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) за последние шесть лет в Красноярском крае.
Материалы и методы	Нами были проанализированы: «Отчеты об основных показателях регионального сосудистого центра (РСЦ) и первичных сосудистых отделений (ПСО)...Красноярского края за 2012–2017 гг.»; «Государственные доклады о состоянии здоровья населения Красноярского края в 2012–2017 гг.»; отчеты лечебных учреждений, занимающихся реабилитацией пациентов ОКС на амбулаторном этапе в Красноярском крае.
Результаты	В течение последних шести лет количество пациентов ОКС в Красноярском крае снижалось. В 2012 г. их было 15923 человека, в 2013 г. – 13119, в 2014 г. – 11192, 2015 г. – 11019, 2016 г. – 10985, 2017 г. – 9903. Количество больных с ОКС снизилось за счет пациентов с нестабильной стенокардией, количество больных с острым инфарктом миокарда все эти годы было постоянным и колебалось от 5 до 5,5 тысячи человек. Большинство пациентов с ОКС получали лечение в РСЦ или ПСО, где в полном объеме прошли первый этап реабилитации. После выписки из стационара пациенты проходили второй этап реабилитации в санаториях «Енисей» и «Красноярское Загорье», третий этап – в «Центре современной кардиологии» и Профессорской клинике медицинского университета. Количество пациентов с ОКС, прошедших реабилитацию после выписки из стационара, за эти годы увеличивалось: в 2012 г. 5,9%, в 2013 г. – 8,8%, в 2014 г. – 11,9%, в 2015 г. – 13,1%, в 2016 г. – 14,4%, в 2017 г. – 17,1%.
Заключение	Большинство пациентов с ОКС (76,4–81,2%) проходят в полном объеме первый (ранний стационарный) этап реабилитации в РСЦ/ПСО. Наблюдается ежегодный рост числа пациентов с ОКС, прошедших после выписки из стационара кардиореабилитацию. За 6 лет этот показатель увеличился с 5,9% до 17,1%. В то же время только одна шестая часть больных ОКС проходят реабилитационные мероприятия после выписки из клиники. Необходимо совершенствовать работу второго (стационарного) и третьего (амбулаторного) этапов реабилитации за счет вовлечения в процесс реабилитации лечебных учреждений в регионах края, увеличения объемов госзаказа в краевом центре и улучшения преемственности между вторым и третьим этапами реабилитации.
Ключевые слова	Реабилитация • Острый коронарный синдром • Инфаркт миокарда • Нестабильная стенокардия

Поступила в редакцию: 14.08.19; поступила после доработки: 17.09.19; принята к печати: 07.10.19

Для корреспонденции: Головенкин Сергей Евгеньевич, e-mail: gse2008@mail.ru; адрес: 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Corresponding author: Golovenkin Sergei E., e-mail: gse2008@mail.ru; adress: Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, 1, Partizan Zheleznyak St.

REHABILITATION SERVICES FOR PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN THE KRASNOYARSK REGION

S.A. Ustyugov¹, S.E. Golovenkin² ✉, S.Y. Nikulina²

¹Krasnoyarsk Regional State Budgetary Healthcare Institution “Krasnoyarsk Clinical Hospital”, 3, Partizan Zheleznyak Street, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation; ²Federal State Budgetary Institution “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky” of the Russian Federation Ministry of Health, 1, Partizan Zheleznyak St., 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

Highlights

• Regional features of the Krasnoyarsk region (a large area with a low population density in some districts) limit the provision of medical services for patients with acute coronary syndrome, including cardiac rehabilitation services. The introduction of cardiac rehabilitation for this group of patients has been evaluated over the past six years in the Krasnoyarsk region. The duration of rehabilitation, the number of facilities providing the service, the drawbacks and the optimization approaches are described.

Aim	To evaluate the program of rehabilitation services for patients with ACS over the last six years in the Krasnoyarsk Region.
Methods	Data from the National report on the key performance indicators of the Regional Vascular Centers and Primary Vascular Departments of the Krasnoyarsk Region from 2012 to 2017; National reports on the population health of the Krasnoyarsk Region from 2012 to 2017; reports of the healthcare institutions providing outpatient rehabilitation for patients with ACS in the Krasnoyarsk Region were included in the analysis.
Results	Over the past six years the number of patients with ACS decreased in the Krasnoyarsk Region. There were 15,923 patients suffered from ACS in 2012, in 2013 – 13,119, in 2014 – 11,192, in 2015 – 11,019, in 2016 – 10,985, and in 2017 – 9,903. The number of patients with ACS decreased due to the exclusion of patients with unstable angina (UA), while the number of patients with acute myocardial infarction (AMI) remained constant and varied from 5,000 to 5,500 patients. The majority of ACS patients were treated in the Regional Vascular Centers and Primary Vascular Departments where they successfully underwent Phase 1 of the rehabilitation program. At di, all patients were referred to Phase 2 of the rehabilitation program (in-patient) performed in the sanatorium “Yenissei” and “Krasnoyarsk Zagorje”. Phase 3 of the rehabilitation program was provided in the Center of modern cardiology and Professorial Clinic of Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky. The number of ACS patients who underwent rehabilitation after hospital discharge increased over the last years: 5.9% – in 2012, 8.8% – in 2013, 11.9% – in 2014, 13.1% – in 2015, 14.4% – in 2016, 17.1% in 2017.
Conclusion	The majority of patients with acute coronary syndrome (76.4–81.2%) underwent Phase 1 (early in-patient) rehabilitation in the Regional Vascular Centers and Primary Vascular Departments. The number of ACS patients who underwent Phase 2 rehabilitation had been increasing annually. Over the past 6 years the percentage of patients had increased from 5.9% to 17.1%. However, only one-sixth of patients with ACS underwent Phase 3 rehabilitation after hospital discharge. Therefore, the improvements in the management of Phase 2 (in-patient) and Phase 3 the (outpatient) through the integration with the regional hospitals of the Krasnoyarsk Region, increase in the numbers of government contracts in Krasnoyarsk, and formation of the reliable continuity between Phase 2 and Phase rehabilitation are required.
Keywords	Rehabilitation • Acute coronary syndrome • Myocardial infarction • Unstable angina

Received: 14.08.19; received in revised form: 17.09.19; accepted: 07.10.19

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца	ОКС – острый коронарный синдром
ИМ – инфаркт миокарда	ПСО – первичное сосудистое отделение
НС – нестабильная стенокардия	РЦЦ – региональный сосудистый центр

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются главной причиной смерти в большинстве экономически развитых стран мира. Ежегодно от заболеваний сердца и сосудов в Европе погибают более 4 миллионов человек [1]. Проведение в Российской Федерации модернизации оказания медицинской помощи пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС), активное участие не только практического звена в здравоохранении, но и привлечение административных и финансовых ресурсов позволили улучшить ситуацию, однако смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России по-прежнему существенно превышает показатели развитых стран. По данным Минздрава России, в 2014 г. от сердечно-сосудистых заболеваний в России умерли около миллиона человек, коэффициенты смертности составили 646,7 для мужчин и 660,2 для женщин на 100 тыс. населения [2, 3]. К сожалению, разработка рекомендаций по лечению пациентов с ИБС, внедрение самых современных методов лечения не могут обеспечить существенного улучшения ситуации при низкой приверженности пациентов терапии, неудовлетворительном проведении первичной и вторичной профилактики на амбулаторном этапе.

К настоящему времени в России сформировалась законодательная основа для развития медицинской (в том числе кардиологической) реабилитации. Базовым является Федеральный закон №323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в котором обозначены статьи, касающиеся медицинской реабилитации. Статьи закона предусматривают право на бесплатную медицинскую реабилитацию в любое время и в любом месте пребывания пациента. Минздравом России был утвержден новый «Порядок организации медицинской реабилитации» №1705н от 29.12.2012, согласно которому медицинская (в том числе кардиологическая) реабилитация осуществляется в соответствии с принципами обоснованности, этапности, непрерывности, мультидисциплинарности, преемственности реабилитационных мероприятий между медицинскими организациями и ориентированности на четко сформулированную цель проведения реабилитационных мероприятий [4].

Несмотря на практически полностью сформированную законодательную базу для развития реабилитации, наличие необходимых методических рекомендаций по проведению данного вида лечения [5–7], проведение кардиореабилитации в реальной клинической практике имеет ряд недостатков. Это происходит вследствие как объективных, так и субъективных причин. Причем в каждом регионе – свои, региональные проблемы. В Красноярском крае одной из таких проблем является большая протяженность территории. Большая площадь Красноярского края, низкая плотность населения в некоторых его территориях

затрудняют проведение реабилитационных мероприятий пациентов острым коронарным синдромом (ОКС) в полном объеме. В связи с этим мы поставили перед собой цель – проанализировать проведение реабилитационных мероприятий у пациентов с ОКС за последние шесть лет в Красноярском крае.

Материал и методы

В Красноярском крае большинство пациентов с ОКС получали лечение в Региональном сосудистом центре или первичных сосудистых отделениях, где прошли первый этап реабилитации. После выписки из стационара пациенты проходили второй этап реабилитации в санаториях «Енисей» (Западная окраина г. Красноярска) и «Красноярское Загорье» (территориально расположенном на расстоянии около 200 км южнее г. Красноярска), третий этап – в «Центре современной кардиологии» и Профессорской клинике медицинского университета. Оба центра расположены в Красноярске. В связи с этим для достижения цели исследования нами были проанализированы: «Отчеты об основных показателях регионального сосудистого центра (РСЦ) и первичных сосудистых отделений (ПСО)...Красноярского края за 2012–2017 гг.»; «Государственные доклады о состоянии здоровья населения Красноярского края в 2012–2017 гг.»; отчеты лечебных учреждений, занимающихся реабилитацией пациентов ОКС на амбулаторном этапе в Красноярском крае.

Результаты

При поступлении пациентов с острым коронарным синдромом в региональный сосудистый центр или первичные сосудистые отделения диагноз инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии выставляется, как правило, в течение первых суток. В течение последних шести лет количество пациентов ОКС в Красноярском крае снижалось. В 2012 г. их было 15923 человека, в 2013 г. – 13119, в 2014 г. – 11192, в 2015 г. – 11019, в 2016 г. – 10985, в 2017 г. – 9903 (Рис. 1).

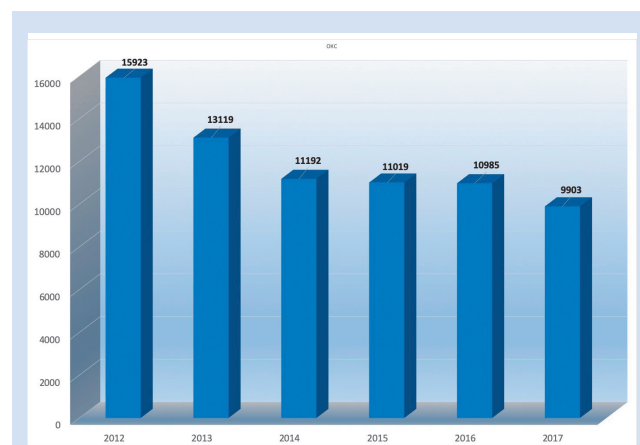


Рисунок 1. Количество больных с острым коронарным синдромом в Красноярском крае в 2012–2017 гг.

Figure 1. The number of patients with acute coronary syndrome in the Krasnoyarsk region in the period from 2012 to 2017

Как видно из диаграммы, количество больных ОКС за эти годы уменьшилось в 1,5 раза. Если проанализировать отдельно пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, с острым ИМ без подъема сегмента ST и с нестабильной стенокардией (НС), то выяснится, что снижение больных с ОКС за эти годы снизилось за счет пациентов с НС, количество больных с острым ИМ все эти годы было постоянным и колебалось от 5 до 5,5 тысячи человек (Рис. 2). Снижение количества пациентов с НС произошло за счет более грамотного подхода к выставлению диагноза, более тщательного выяснения характера болевого синдрома в грудной клетке, учета всех положений современных рекомендаций.

Большинство пациентов с ОКС получали лечение в РСЦ или ПСО, где в полном объеме прошли первый этап реабилитации. Количество больных, проходивших лечение в РСЦ/ПСО, составило в 2012 г. – 11638, в 2013 г. – 10272, в 2014 г. – 9021, в 2015 г. – 8925, в 2016 г. – 8821, в 2017 г. – 8041. Число пациентов, проходивших лечение и первый этап реабилитации, ежегодно снижалось. Это происходило в связи с тем, что уменьшалось общее число больных за счет пациентов, которым был выставлен диагноз нестабильная стенокардия.

После выписки из стационара пациенты проходили второй этап реабилитации в санаториях «Енисей» и «Красноярское Загорье», третий этап – в «Центре современной кардиологии» и Профессорской кли-

нике медицинского университета (Таблица).

Количество пациентов с ОКС, прошедших реабилитацию после выписки из стационара (второй и третий этапы), за эти годы увеличивалось: в 2012 г. – 5,9%, в 2013 г. – 8,8%, в 2014 г. – 11,9%, в 2015 г. – 13,1%, в 2016 г. – 14,4%, в 2017 г. – 17,1%.

Обсуждение

В 2008 г. в Российской Федерации в рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье» началась реализация мероприятий по снижению смертности от острых сосудистых заболеваний – инсультов и острого коронарного синдрома. Данный комплекс мероприятий получил неофициальное название «сосудистой программы» [8]. Красноярский край был в числе первых 12 регионов, вошедших в этот проект. Именно с этого времени в нашем регионе началось создание «сосудистых центров», оказывающих неотложную помощь пациентам с инсультами и ОКС. Первоначально на базе Краевой клинической больницы был создан РСЦ, в дальнейшем и в городе Красноярске и в районах Красноярского края постепенно создавались ПСО. Создание сети «сосудистых центров» учитывало большую площадь Красноярского края и неравномерное проживание населения на его территории. Для оказания помощи больным в краевом центре (г. Красноярск) в настоящее время созданы РСЦ и два ПСО. Для оказания помощи в западной, южной и восточной группах районов Красноярского края

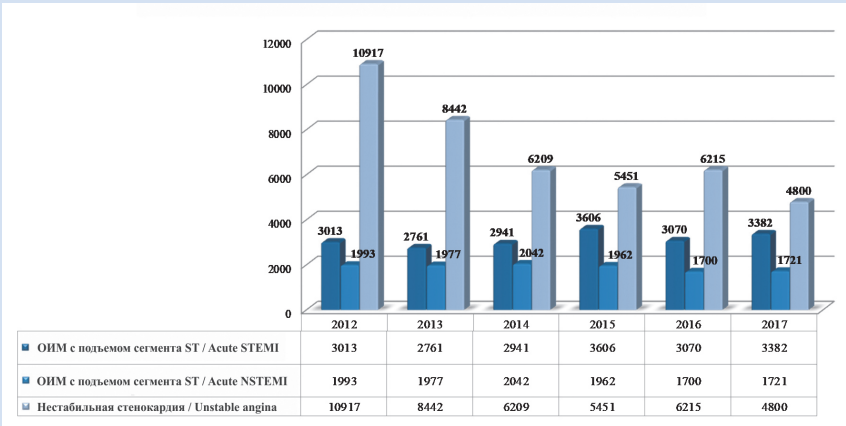


Рисунок 2. Частота различных вариантов острого коронарного синдрома в Красноярском крае в 2012–2017 гг.
Примечания: ОИМ – острый инфаркт миокарда.
Figure 2. Prevalence of different ACS types in the Krasnoyarsk region in the period from 2012 to 2017
Note: AMI – acute myocardial infarction.

Таблица. Количество пациентов острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда / нестабильная стенокардия), прошедших реабилитацию после выписки из стационара в Красноярском крае в 2012–2017 гг.
Table. The number of patients with acute coronary syndrome (myocardial infarction/unstable angina), who underwent cardiac rehabilitation after hospital discharge in the Krasnoyarsk region in the period from 2012 to 2017

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Санаторий «Енисей» / Sanatorium «Yenisei»	516	496	464	501	459	360
Санаторий «Красноярское Загорье» / Sanatorium «Krasnoyarskoye Zagorye»	404	412	449	473	463	604
«Профессорская клиника» КрасГМУ / «Professorial clinic» KrasGMU	23	128	188	191	205	160
Центр современной кардиологии / Center Of Modern Cardiology	–	116	235	273	460	572

созданы ПСО в городах Ачинске, Минусинске и Канске соответственно. Населению северных районов края оказывает помощь ПСО в городе Лесосибирске, в районах Крайнего Севера – в городе Норильске. РСЦ, три ПСО в г. Красноярске, а также ПСО Ачинска и Канска имеют в своем составе отделения или кабинеты рентген-хирургических методов диагностики и лечения. Оказание неотложной помощи кардиологическим и неврологическим больным осуществляется в этих подразделениях в круглосуточном режиме (по принципу 24/7/365). В РСЦ и эти ПСО доставляются все пациенты с ОКС, транспортировка автомобильным транспортом которых до оказания помощи составит менее 120 минут. В этих лечебных учреждениях пациентам проводятся первичные ЧКВ. Если транспортировка автомобильным транспортом превышает 120 минут, то пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе проводится тромболитическая терапия, а после доставки в РСЦ/ПСО – ангиопластика и стентирование (т.е. осуществляется фармакоинвазивная стратегия). После оказания высокотехнологичной помощи все больные проходят в этих учреждениях первый (ранний стационарный) этап кардиореабилитации. Этот раздел лечения кардиологам помогают осуществлять врачи ЛФК и инструкторы ЛФК. Этот этап реабилитации заключается в постепенном расширении физической активности (с I до III ступени двигательной активности по Д.М. Аронову), выполнении комплексов ЛФК №1, №2, №3 (по Д.М. Аронову) [5]. Учитывая достаточную укомплектованность врачами ЛФК и инструкторами ЛФК РСЦ/ПСО можно констатировать, что все пациенты с ОКС, проходящие лечение в РСЦ/ПСО, проходят первый этап реабилитации. Для лечения в РСЦ/ПСО доставлялось в 2012 г. 76,4% всех больных ОКС, в 2013 г. – 78,3%, в 2014 г. – 80,6%, в 2015 г. – 81,0%, в 2016 г. – 80,3%, в 2017 г. – 81,2%.

Таким образом, 76,4–81,2% больных проходили первый (ранний стационарный) этап кардиореабилитации в анализируемый период времени.

Второй (стационарный) этап кардиореабилитации пациентов, перенесших ОКС (ИМ, НС), многие годы в Красноярском крае проводился в загородных санаториях. Санаторий «Енисей» территориально находится на западной окраине г. Красноярска, санаторий «Красноярское Загорье» расположен южнее краевого центра примерно на 200 км. В санаториях осуществлялся весь комплекс мероприятий, предусмотренный вторым этапом кардиореабилитации для этой категории больных: адекватная медикаментозная терапия, психологическая поддержка и, самое главное, – физические методы реабилитации (дозированная ходьба, велотренировки). В санатории на второй этап реабилитации пациенты направлялись из РСЦ/ПСО, к сожалению, далеко не все больные давали согласие на прохожде-

ние второго этапа реабилитации по семейным или иным причинам. Были также проблемы с наличием квот от фонда ОМС (оплата пребывания пациента на втором этапе реабилитации в санатории в условиях круглосуточного стационара оплачивалась по утвержденным тарифам фонда ОМС). В связи с этим количество больных, прошедших реабилитацию на втором (стационарном) этапе в санаториях, все эти годы составляло от 908 до 964 пациентов (таблица). Этого, безусловно, было недостаточно и требовало увеличения количества лечебных учреждений, осуществляющих этот этап кардиореабилитации. Частично эта проблема была решена за счет открытия возможности проведения второго этапа реабилитации в Региональном сосудистом центре. И в настоящее время все пациенты, проходящие лечение в РСЦ и нуждающиеся в прохождении второго этапа, получают этот вид помощи. В дальнейшем в РСЦ планируется открыть реабилитационный центр, где больные смогут проходить и второй и третий (амбулаторный) этапы реабилитации.

Третий (поликлинический) этап кардиореабилитации в Красноярском крае в 2012–2017 гг. годы осуществлялся в форме частно-государственного партнерства. Он проводился в ООО «Центр современной кардиологии» и «Профессорской клинике» медицинского университета по договорам с Фондом обязательного медицинского страхования Красноярского края. Оба лечебных учреждения территориально находятся в городе Красноярске. На этом этапе реабилитации больные получали весь комплекс лечебно-диагностических процедур, предусмотренных национальными рекомендациями и стандартами оказания помощи этой категории больных. Кроме адекватной медикаментозной терапии и психологической поддержки пациенты проходили велотренировки и курс дозированной ходьбы, разработанный индивидуально для каждого пациента. Пациентам проводились необходимые инструментальные (ЭКГ, ЭхоЭКГ, УЗИ) и лабораторные исследования. Для этого в данных лечебных учреждениях были все необходимые возможности. Ежегодно количество пациентов, прошедших третий (поликлинический) этап, увеличивалось. В 2017 г. уже 732 пациента прошли этот этап кардиореабилитации (таблица). Ежегодный рост количества больных – хороший показатель. В то же время далеко не все пациенты, нуждающиеся в этих мероприятиях после ОКС, получили этот вид помощи. Во-первых, даже двух лечебных учреждений, проводящих третий этап реабилитации, для города Красноярска, где проживают более миллиона жителей, явно недостаточно. Во-вторых, необходимо создавать условия для проведения третьего этапа реабилитации в районах Красноярского края. На территориях края развернута сеть «сосудистых центров», два из них круглосуточно осуществляют

вмешательства на коронарных артериях у больных ОКС, поэтому создание возможностей для проведения адекватной кардиореабилитации, безусловно, позитивно отразится на состоянии здоровья пациентов с ИБС.

Таким образом, если анализировать результаты проведения реабилитации пациентов, перенесших острый коронарный синдром, необходимо констатировать, что первый (ранний стационарный) этап реабилитации проходят все пациенты, получающие лечение в РСЦ/ПСО. Лечение в РСЦ/ПСО в 2012–2017 гг. проходили 76,4–81,2% всех больных ОКС Красноярского края. Ситуация с реабилитацией после выписки из РСЦ/ПСО ежегодно улучшается. Количество больных, прошедших кардиореабилитацию после выписки из стационара, за последние шесть лет увеличилось с 5,9% до 17,1%. В то же время этого явно недостаточно. Учитывая ситуацию, сложившуюся с реабилитацией пациентов, перенесших острый коронарный синдром, в министерстве здравоохранения Красноярского края был издан приказ о совершенствовании маршрутизации пациентов, нуждающихся в реабилитационных мероприятиях с учетом реабилитационного потенциала. Расширен список лечебных учреждений, которые после получения лицензии будут осуществлять второй и третий этапы реабилитации пациентов, перенесших острый коронарный синдром. В этот список вошли не только больницы краевого центра, но и лечебные учреждения районов края, что позволит проводить третий этап реабилитации не только в краевом центре. Намечены меры по улучшению

преемственности между вторым и третьим этапами реабилитационного процесса. Все это должно способствовать улучшению качества оказания помощи пациентам с тяжелой коронарной патологией.

Заключение

Большинство пациентов с ОКС (76,4–81,2%) проходят в полном объеме первый (ранний стационарный) этап реабилитации в РСЦ/ПСО. Наблюдается ежегодный рост числа пациентов с ОКС, прошедших после выписки из стационара кардиореабилитацию. За 6 лет (с 2012 г. по 2017 г.) этот показатель увеличился с 5,9% до 17,1%. В то же время только одна шестая часть больных с ОКС проходят реабилитационные мероприятия после выписки из клиники. Необходимо совершенствовать работу второго (стационарного) и третьего (амбулаторного) этапов реабилитации за счет вовлечения в процесс реабилитации лечебных учреждений в регионах края, увеличения объемов госзаказа в краевом центре и улучшения преемственности между вторым и третьим этапами реабилитации.

Конфликт интересов

С.А. Устюгов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Е. Головенкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Ю. Никулина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Устюгов Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кардиологическим отделением №3 Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, Российская Федерация;

Головенкин Сергей Евгеньевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация;

Никулина Светлана Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №1, проректор по учебной работе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация.

Author Information Form

Ustyugov Sergey A., PhD, Associate Professor, Head of Cardiology Department No. 3 at the Regional State Budgetary Healthcare Institution “Krasnoyarsk Clinical Hospital”, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Golovenkin Sergey E., PhD, Associate Professor at the Department of Internal Diseases No. 1 at the Federal State Budgetary Institution “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Svetlana Nikulina Y., PhD, Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 1, Vice-President for Academic Affairs at the Federal State Budgetary Institution “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

УСА – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ГСЕ – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

НСЮ – получение и анализ данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

USA – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

GSE – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

NSYu – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37 (42): 3232–45. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334
2. Демографический ежегодник России – 2015. Режим доступа: http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm
3. Скопец И.С., Везикова Н.Н., Барышева О.Ю., Малафеев А.В., Малыгин А.Н., Леонтьев А.В., Исправникова А.А. Оценка отдаленных последствий острого коронарного синдрома в реальной клинической практике: результаты пятилетнего наблюдения. *КардиоСоматика*. 2018; 9 (2): 17–23.
4. Аронов Д.М., Козлова Л.В., Бубнова М.Г. Современное состояние и проблемы кардиореабилитации в России. *КардиоСоматика*. 2017; 8 (3): 4–9.
5. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л., Долецкий А.А., Красницкий В.Б., Лебедева Е.В., Лямина Н.П., Репин А.Н., Свет А.В., Чумакова Г.А. Острый инфаркт миокарда с

подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика*. 2014; 5 (S1): 5–41.

6. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика*. 2016; 7 (3–4): 5–71.

7. Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра РЕКОРД-3). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016; 5(2): 75–82.

8. С.А.Бойцов, П.Я.Довгалецкий, В.И.Гриднев, Е.В.Ощепкова, В.А.Дмитриев Сравнительный анализ данных российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома. *Кардиологический вестник*. 2010; 1: 82–86.

REFERENCES

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37 (42): 3232–45. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334
2. Demograficheskij ezhegodnik Rossii – 2015. Available at: http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm (in Russian).
3. I.S.Skopets, N.N.Vezikova, O.Yu.Barysheva, Malafeev A.V., Malygin A.N., Leontyev A.V., Ispravnikova A.A. Evaluation of long-term outcomes following acute coronary syndrome in the clinical practice: results of the 5-year follow-up. *Cardiosomatics*. 2018; 9 (2): 17–23. (in Russian)
4. D.M.Aronov, L.V.Kozlova, M.G.Bubnova Current state and problems of cardio rehabilitation in Russia. *Cardiosomatics*. 2017; 8 (3): 4–9. (in Russian)
5. Aronov D.M., Bubnova M.G., Barbarash O.L., Doleckij A.A., Krasnickij V.B., Lebedeva E.V., Lyamina N.P., Repin A.N., Svet A.V., Chumakova G.A. Electrocardiograms with an acute

myocardial infarction with raising of ST segment: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2014; 5 (S1): 5–41. (in Russian)

6. Bokeriya L.A., Aronov D.M. Russian clinical guidelines Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*, 2016; 7 (3–4): 5–71. (in Russian)

7. Erlikh A.D., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Gratsiansky N.A. Compliance with clinical practice guidelines for non ST-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (RECORD-3 registry data). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016; 5(2): 75–82. (in Russian)

8. S.A. Boitsov, P.Ya. Dovgalevsky, V.I. Gridnev, E.V. Oshchepkova, V.A. Dmitriyev Comparative analysis of the data of Russian and foreign acute coronary syndrome registries. *Cardiology messenger*. 2010; 1: 82–86. (in Russian)

Для цитирования: С.А. Устюгов, С.Е. Головенкин, С.Ю. Никулина. Организация реабилитации больных острым коронарным синдромом в красноярском крае. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (4): 65–71. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-65-71

To cite: S.A. Ustyugov, S.E. Golovenkin, S.Y. Nikulina. Rehabilitation services for patients with acute coronary syndrome in the Krasnoyarsk region. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (4): 65–71. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-65-71



УДК 616-005.7

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-72-81

ВЕДУЩИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

И.В. Пономаренко¹ ✉, И.А. Сукманова^{1,2}

¹Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», ул. Малахова, 46, Барнаул, Российская Федерация, 656055; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, 40, Барнаул, Российская Федерация, 656038

Основные положения

• Согласно определенной оптимальной многофакторной модели логистической регрессии получена формула (чувствительность 78,4%, специфичность 75,5%, порог отсечения 66%) для определения вероятности развития острого коронарного синдрома у пациентов молодого возраста, включающая в себя факт курения, повышение уровня липопротеинов низкой плотности, наличие гетерозиготного полиморфизма *169I GA* гена *FV* и гомозиготного полиморфизма гена *MTHFR*.

Цель	Изучить факторы, ассоциированные с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов молодого возраста.
Материалы и методы	В исследование было включено 299 пациентов молодого возраста с ОКС (от 25 до 44 лет, ВОЗ 2017 г.), находившихся на лечении в кардиологическом отделении для лечения больных острым инфарктом миокарда КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер». Средний возраст составил (40,3±0,2) лет. Группу контроля составили 53 здоровых добровольца без сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте от 25 до 44 лет, средний возраст составил (39,9±0,79) лет. У всех пациентов оценены традиционные факторы риска, проведены стандартные общеклинические и биохимические исследования с определением показателей липидного обмена, уровня глюкозы натощак, измерены рост и вес с расчетом индекса массы тела. Пациентам с ОКС выполнены электрокардиография, эхокардиография, коронароангиография. У 116 пациентов молодого возраста с ОКС и 53 человек контрольной группы методом полимеразной цепной реакции оценены генетические полиморфизмы <i>FII G20210A</i> , <i>FV G1691A</i> , метилентетрагидрофолатредуктазы (<i>MTHFR</i>) <i>C677T</i> .
Результаты	В результате проведенной комплексной оценки клинико-анамнестических показателей, традиционных факторов риска и полиморфизмов генов факторов системы гемостаза и ферментов фолатного метаболизма у пациентов с ОКС молодого возраста определено, что наиболее значимыми факторами риска, ассоциированными с развитием ОКС у молодых пациентов, являются сочетание курения, повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности с наличием гетерозиготного полиморфизма <i>169I GA</i> гена <i>FV</i> , что может эффективно использоваться в клинической практике для формирования группы высокого сердечно-сосудистого риска.
Заключение	Таким образом, наряду с оценкой традиционных факторов риска в качестве скринингового обследования у пациентов молодого возраста необходимо рекомендовать исследование полиморфизмов генов <i>FV G1691A</i> , <i>MTHFR C677T</i> для формирования групп высокого риска развития ОКС с целью проведения дополнительных обследований и разработки комплекса профилактических мероприятий.
Ключевые слова	Острый коронарный синдром • Молодой возраст • Факторы риска

Поступила в редакцию: 25.10.19; поступила после доработки: 17.11.19; принята к печати: 15.12.19

MAJOR RISK FACTORS FOR DEVELOPING ACUTE CORONARY SYNDROME IN YOUNG ADULTS

Для корреспонденции: Пономаренко Ирина Владимировна, e-mail: ponomarenko.iv89@mail.ru, тел. +7 (923) 563-43-01; адрес: Россия, г. Барнаул, ул. Малахова, 46

Corresponding author: Ponomarenko Irina V., e-mail: ponomarenko.iv89@mail.ru, phone +7 (923) 563-43-01; Russian Federation, 656055, Barnaul, 6, Malakhov St.

I.V. Ponomarenko¹ ✉, I.A. Sukmanova^{1,2}

¹Regional State Budgetary Healthcare Institution “Altai Regional Cardiology Dispansery”, 46, Malakhov St., Barnaul, Russian Federation, 656055; ²Federal State Institution “Altai State Medical University”, 40, Lenin St., Barnaul, Russian Federation, 656038

Highlights

- The formula (sensitivity of 78.4%, specificity of 75.5%, cut-off of 66%) capable to determine the probability of developing acute coronary syndrome in young adults has been generated multivariate logistic regression. It includes the following factors: smoking, elevated low-density lipoprotein levels, the presence of heterozygous FV G1691A gene polymorphism and homozygous MTHFR gene polymorphism.

Aim	To study the factors associated with the development of acute coronary syndrome in young adults.
Methods	299 patients with acute coronary syndrome (ACS) aged 25 to 44 years admitted to the Cardiology Department at the Regional Government Budgetary Healthcare Institution “Altai Regional Cardiology Dispansery” were enrolled in the study. The mean age of patients was 40.3±0.2 years. The control group included 53 healthy subjects without cardiovascular diseases aged 25 to 44 years (the mean age of 39.9±0.79 years). Traditional risk factors were assessed in all patients. CBC and blood biochemistry were performed in all patients to determine lipid profile and fasting glucose levels. Additionally, height and weight were measured with the subsequent calculation of the body mass index. Patients with ACS underwent electrocardiography, echocardiography, coronary angiography. Gene polymorphisms <i>FII G20210A</i> , <i>FV G1691A</i> , <i>MTHFR C677T</i> were evaluated by polymerase chain reaction in 116 young adults present with ACS and 53 healthy volunteers.
Results	Based on the comprehensive assessment of the clinical and demographic data, traditional risk factors and hemostatic and folate metabolism gene polymorphisms assessment in young adults, the most significant risk factors associated with the development of ACS in young patients included smoking, elevated low-density lipoprotein cholesterol with the presence of <i>FV G1691A</i> heterozygous polymorphism. The obtained findings could be effectively used in clinical practice to determine patients at high risk of cardiovascular diseases.
Conclusion	Thus, screening for high risk of cardiovascular diseases among young adults should include genetic testing of <i>FV G1691A</i> and <i>MTHFR C677T</i> gene polymorphisms along with traditional risk factors to introduce additional examinations and employ novel preventive strategies.
Keywords	Acute coronary syndrome • Young age • Risk factors

Received: 25.10.19; received in revised form: 17.11.19; accepted: 15.12.19

Список сокращений

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза	ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ИМ – инфаркт миокарда	
ОКС – острый коронарный синдром	ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	
ФР – факторы риска	

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Ишемическая болезнь сердца и острый коронарный синдром (ОКС) составляют основную группу причин летальных исходов и инвалидизации взрослого населения [1]. Несмотря на

наметившуюся в последние годы положительную тенденцию смертность от болезней системы кровообращения в стране и в мире остается высокой [2]. По мере увеличения старения населения ОКС становится все более частым событием [3, 4]. Однако не только пожилые пациенты страдают этим заболеванием, у молодых людей часто диагностируется

нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (ИМ) [4, 5]. Инфаркт миокарда реже встречается у молодых людей, чем у пожилых, но вызывает все больший клинический интерес из-за возможности преждевременной смерти и длительной инвалидизации [6, 7].

Механизм и течение ИМ у молодых пациентов отличаются от таковых в пожилом возрасте, и знание этих различий может способствовать профилактике заболевания и улучшению прогноза [6].

Как известно, в «омоложение» ССЗ большой вклад вносит изменение образа жизни молодых людей, включающее нездоровое питание, уменьшение физической активности, хронические стрессы, переутомляемость, что влечет за собой развитие ожирения, нарушение углеводного и липидного обменов [4, 6]. Однако скрининг этих факторов не позволяет выявить примерно половины лиц в популяции, у которых в дальнейшем возникает заболевание, что стимулирует поиски других факторов риска (ФР) и их сочетаний. Дополнительно к выделенным ФР находится все больше доказательств того, что коагуляция может быть вовлечена в патогенез атеросклероза, а также в клиническое прогрессирование бляшки, разрыва и локализованное образование окклюзионных тромбов [8]. Предрасположенность к атеротромбозу выявляется при наличии полиморфизмов генов свертывающей системы крови, что влияет на риск раннего развития сердечно-сосудистой патологии [9]. Вклад протромботических факторов риска в развитие раннего ИМ является предметом обсуждения из-за противоречивых данных, представленных в предыдущих исследованиях [10, 11].

Следовательно, продолжается дискуссия и растет интерес к распространенности тромбофилии и «новым» ФР у молодых людей, переживших ОКС [12]. Таким образом, изучение роли наиболее значимых традиционных ФР и выявленных полиморфизмов генов расширит представление о причинах развития ОКС у пациентов молодого возраста, что будет способствовать улучшению ранней диагностики, разработке и внедрению комплекса профилактических программ.

Цель исследования. Изучить факторы, ассоциированные с развитием ОКС у пациентов молодого возраста.

Материал и методы

В исследование было включено 299 пациентов с ОКС молодого возраста (от 25 до 44 лет, ВОЗ 2017 г.) находившихся на лечении в кардиологическом отделении для лечения больных острым инфарктом миокарда КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер». Средний возраст пациентов составил $(40,3 \pm 0,2)$ лет. Группу контроля составили 53 здоровых добровольца без ССЗ в возрасте от 25 до 44 лет, средний возраст составил $(39,9 \pm 0,79)$ лет.

Проведение клинического исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали одобренную локальным этическим комитетом форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения: лица мужского и женского пола в возрасте от 25 до 44 лет с ОКС (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда), подтвержденный клиническими, ангиографическими, лабораторными данными. Критерии исключения: клинически значимая сопутствующая патология (некоронарогенные заболевания миокарда, сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения или неполной ремиссии, системные заболевания, острые воспалительные процессы, злокачественные новообразования).

Диагноз инфаркта миокарда устанавливался на основании четвертого универсального определения инфаркта миокарда (ESC/ACC/AHA/WHF (2018 г.)) [13].

При поступлении у всех пациентов осуществлялся сбор жалоб, клинических и анамнестических данных, оценка объективного статуса. Выполнялись стандартный общеклинический и биохимический анализы крови с оценкой уровней глюкозы, липидного обмена, определялись уровни маркеров некроза миокарда (высокочувствительный тропонин I). Части пациентов основной группы и группы контроля проведен молекулярно-генетический анализ протромботических полиморфизмов генов факторов системы гемостаза и генов фолатного метаболизма: полиморфного варианта фактора II протромбина (*G20210A*); полиморфного варианта гена фактора V (*G1691A*); метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) (*C677T*).

Инструментальное обследование включало запись электрокардиограммы, эхокардиографию, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, дуплекс брахиоцефальных артерий, проведение селективной коронароангиографии, части пациентов проведена велоэргометрия.

Статистические расчёты проводились в программе RStudio (version 1.1.463 – © 2009–2018 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210) на языке R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Значения непрерывных величин были выражены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего. Deskриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] у непрерывных показателей; количество, процент [95% доверительный интервал процента] (вычисляемый по формуле Вилсона) у бинарных показателей, количество и процент категории у категориальных показателей.

Для сравнения непрерывных показателей между группами использовался непараметрический непарный U-критерий Манна-Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Бинарные и категориальные показатели сравнивали точным двусторонним критерием Фишера. Коррекция ошибки множественного тестирования при сравнении пациентов с ОКС, без ОКС и общей группы проводилась методом Бенджамини-Хохберга. Выявление предикторов ОКС проводилось построением моделей логистических регрессий. Построением однофакторных моделей выявлялись отдельные предикторы ОКС. Перед построением многофакторных моделей выявлялись коллинеарные коварианты путем расчета коэффициентов корреляции Пирсона. Из исходных многофакторных моделей, включающих коварианты с достигнутым уровнем значимости $p < 0,300$ в однофакторных моделях, для дополнительного контроля методами прямого и обратного шага по информационному критерию Акаике (AIC) строились оптимальные модели многофакторной логистической регрессии. Модели прямого и обратного шага совпали. Для формулы многофакторной модели логистической регрессии методами ROC-анализа рассчитывался наилучший с точки зрения отношения чувствительности и специфичности порог отсечения вероятности ОКС и оценивались с построением 95% доверительных интервалов качественные прогностические показатели: чувствительность (sensitivity), специфичность (specificity), частота случаев метода (apparent prevalence), фактическая частота случаев (true prevalence), положительная прогностическая ценность (positive predictive value), отрицательное прогностическое значение (negative predictive value), положительное и отрицательное отношения правдоподобия (positive likelihood ratio, negative likelihood ratio). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$. Нижняя граница доказательной мощности

бралась равной 80%.

Результаты

Настоящее коронарное событие в группе молодых пациентов в большинстве случаев было первым проявлением заболевания. У большинства из обследованных диагностирован ИМ (76,9%), более чем в 60% – с подъемом сегмента ST, в 2/3 случаев с зубцом Q. Чаще встречался ИМ передней и нижней локализации. У 40,8% пациентов ИМ протекал с осложнениями, наиболее частыми из них были острая аневризма левого желудочка – 12,1%, острая сердечная недостаточность – 10,6%, постинфарктная стенокардия – 9,1%, жизнеугрожающие нарушения ритма – 3,9%. У 87,2% пациентов молодого возраста выявлено атеросклеротическое, преимущественно однососудистое, поражение коронарных артерий, у 8% пациентов обструктивного поражения коронарных артерий не выявлено, тромбоз инфаркт-связанной артерии определен у 4% пациентов.

Наиболее распространенными традиционными ФР у обследованных пациентов молодого возраста с ОКС были курение (74,5%), избыточная масса тела и ожирение (69,2%), артериальная гипертензия (51,8%), отягощенная наследственность по раннему развитию ССЗ (30%). В группе контроля семейный анамнез ранних ССЗ был у 28%, курильщиками являлись 32%. Избыточная масса тела выявлена у 35,8%, ожирение I степени диагностировано у 13% человек, лиц с ожирением II и III степени в контрольной группе не было (Табл. 1).

При сопоставлении параметров липидного обмена выявлено, что в группе пациентов с ОКС гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия диагностировалась чаще, чем в группе контроля (119 (40%) против 10 (18,9%) ($p = 0,006$) и 174 (58%) против 7 (13,2%) ($p < 0,001$) соответственно). Кроме того, в основной группе было больше, чем в контрольной, пациентов с повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)

Таблица 1. Традиционные факторы риска, диагностированные у обследованных групп пациентов
Table 1. Traditional risk factors in the study cohort

Наименование показателя / Indicator name	Основная группа / Study group (n = 299)	Группа контроля / Control group (n = 53)	P
Семейный анамнез ранних ССЗ / Family history of early CVD, n (%)	90 (30)	15 (28)	0,920
Курение / Smoking, n (%)	223 (74,5)	17 (32%)	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	28,0±0,52	25,96±0,56	0,001
Избыточная масса тела / Overweight, n (%)	116 (38,8)	19 (35,8)	0,701
Ожирение I ст / Obesity level I, n (%)	69 (23,1)	7 (13)	0,001
Ожирение II ст / Obesity level II, n (%)	14 (4,7)	0	0,04
Ожирение III ст / Obesity level III, n (%)	8 (2,6)	0	0,02
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	155 (51,8)	0	<0,001
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	28 (9,3)	0	0,032

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.
Note: CVD – cardiovascular disease.

(132 пациента (44%) против 8 (15,1%) ($p<0,001$) соответственно) и сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (128 (43%) пациентов с ОКС против 6 пациентов (11%) ($p<0,001$), соответственно) (Табл. 2).

На следующем этапе части из обследованных молодых пациентов с ОКС ($n = 116$) и группы контроля ($n = 53$) проведен молекулярно-генетический анализ протромботических полиморфизмов генов системы гемостаза (*FII (G20210A)*, *FV (G1691A)*) и гена фермента фолатного метаболизма *MTHFR (C677T)*). Сравнительный анализ генотипов генов *FII*, *FV* и *MTHFR* в группах с ОКС и здоровых ин-

дивидуумов представлен в Табл. 3. Один полиморфизм диагностирован у 58,6% пациентов с ОКС и 30,2% здоровых лиц молодого возраста ($p = 0,716$). Два полиморфизма встречались у 16,4% больных ОКС и у 1,9% ($p = 0,014$) здоровых индивидуумов.

Результаты генотипирования выявили, что частота минорного аллеля А гена 20210 *FII* ($p = 0,019$), частота минорного аллеля А гена 1691 *FV* ($p = 0,006$) и частота минорного аллеля Т гена *C677T* *MTHFR* ($p = 0,002$) чаще определялась в группе пациентов с ОКС. По другим исследованным частотам аллелей достоверных различий не определялось (Табл. 4).

Таблица 2. Основные показатели липидного обмена у обследованных групп пациентов
Table 2. Lipid profile in the study cohort

	Группа с ОКС / ACS group (n = 299)	Группа контроля / Control group (n = 53)	p
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	6,29±0,19	4,44±0,12	0,001
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	2,35±0,10	1,88±0,31	0,085
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL cholesterol, mmol/l	3,14±0,07	2,04±0,14	0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL cholesterol, mmol/l	0,97±0,02	1,27±0,06	0,001

Примечание: ОКС – острый коронарный синдром; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.
Note: ACS – acute coronary syndrome; LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol; HDL cholesterol – high density lipoprotein cholesterol.

Таблица 3. Частота встречаемости генотипов генов факторов системы гемостаза, генов ферментов фолатного метаболизма у пациентов с ОКС и группы контроля
Table 3. Prevalence of hemostatic and folate metabolism gene polymorphisms in patients with ACS and in the control group

Ген / Gene	Генотип / Genotype	Пациенты с ОКС молодого возраста / Young adults with ACS (n = 116) Всего / Total (%)	Группа контроля / Control group (n = 53) Всего / Total (%)	p
FII	20210 GG	106 (91,4)	53 (100,0)	0,032
	20210 GA	8 (6,9)	0 (0,0)	$\chi^2 = 0,050$
	20210 AA	2 (1,7)	0 (0,0)	0,567
FV	1691 GG	95 (81,9)	51 (92,6)	0,014
	1691 GA	17 (14,7)	2 (7,4)	$\chi^2 = 0,039$
	1691 AA	4 (3,4)	0 (0,0)	0,310
MTHFR	677 CC	60 (51,7)	39 (73,6)	0,011
	677 CT	43 (37,1)	11 (20,7)	0,049
	677 TT	13 (11,2)	3 (5,7)	0,280

Примечание: Статистика – в скобках – %; p – двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ); ОКС – острый коронарный синдром.
Note: Statistics – % in parentheses; p – two-way exact Fisher criterion (TCF); ACS – acute coronary syndrome.

Таблица 4. Встречаемость частот аллелей генов факторов системы гемостаза и фолатного метаболизма у пациентов с ОКС и у группы контроля
Table 4. The prevalence of allele frequencies for the factors of the hemostasis system and folate metabolism in patients with ACS and in the control group

Локус / Locus	Аллели / Allele	Пациенты с ОКС молодого возраста / Young adults with ACS (n = 116) Всего / Total (%)	Группа контроля / Control group (n = 53) Всего / Total (%)	p
<i>FII</i> <i>G20210A</i>	G	220 (94,8)	106 (100)	0,836
	A	12 (5,2)	0	0,019
<i>FV</i> <i>G1691A</i>	G	207 (89,2)	104 (98,1)	0,669
	A	25 (10,8)	2 (1,9)	0,006
<i>MTHFR</i> <i>C677T</i>	C	163 (70,3)	89 (84,0)	0,193
	T	69 (29,7)	17 (16,0)	0,002

Примечание: Статистика – в скобках – %; p – двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ); ОКС – острый коронарный синдром.
Note: Statistics – % in parentheses; p – two-way exact Fisher criterion (TCF); ACS – acute coronary syndrome.

Распределение частот аллелей и генотипов в изученных генах факторов свертывания крови и гена фолатного метаболизма у пациентов с ОКС проведено на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Выявлено, что распределение двух генотипов генов системы гемостаза *G20210A* гена *FII* ($\chi^2 = 10,230$; $p = 0,001$) и *G1691A* гена *FV* ($\chi^2 = 6,563$; $p = 0,010$) имеет отклонение от канонического распределения. Для генотипа *C677T* гена *MTHFR* ($\chi^2 = 1,481$; $p = 0,223$) отклонения от распределения Харди-Вайнберга не выявлено (Табл. 5).

При изучении распределения частот аллелей и генотипов протромботических полиморфных вариантов генов на соответствие закону Харди-Вайнберга в контрольной группе пациентов определено соответствие каноническому распределению (Табл. 6).

В результате проведения однофакторного корреляционного анализа выявлены наиболее значимые отдельные факторы риска, ассоциированные с развитием ОКС у пациентов молодого возраста, такими факторами явились курение (увеличивает риск развития ОКС в 4,71 [2,37; 9,65] раза ($p < 0,001$)), избыточная масса тела/ожирение в 3,59 [1,81; 7,26] раза ($p < 0,001$); повышение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л увеличивает риск развития ОКС в 3,05 [1,97; 5,05] раза ($p < 0,001$), повышение холестерина на 1 ммоль/л увеличивает риск в 1,61 [1,19; 2,26] раза ($p = 0,004$). Определено, что генотип С/Т гена *MTHFR* увеличивает риск развития ОКС в 2,25 [1,08; 5,01] раза ($p = 0,037$). Напротив, факторами уменьшающими риск развития ОКС были: генотип С/С гена *MTHFR* (уменьшает вероятность развития ОКС в 0,38 [0,18; 0,77] раза ($p = 0,008$);

Таблица 5. Распределение генотипов и аллелей генов факторов системы гемостаза и фолатного метаболизма в группе пациентов с ОКС
Table 5. Distribution of genotypes and gene alleles for the factors of the hemostasis system and folate metabolism in patients with ACS

Локус / Locus	Генотип / Genotype	N.O. %	N.E. %	χ^2 d.f. = 1	Частота аллеля / Allele frequency	Ho $\pm$ s.e. He $\pm$ s.e.	D
<i>FII</i> <i>G20210A</i> (n = 116)	GG	91,4	89,9	10,230 $p = 0,001$	G = 0,95 A = 0,05	Ho = 0,069 $\pm$ 0,023 He = 0,098 $\pm$ 0,028	-0,295
	GA	6,9	9,8				
	AA	1,7	0,3				
<i>FV</i> <i>G1691A</i> (n = 116)	GG	81,9	79,6	6,563 $p = 0,010$	G = 0,89 A = 0,11	Ho = 0,147 $\pm$ 0,033 He = 0,192 $\pm$ 0,036	-0,243
	GA	14,7	19,2				
	AA	3,4	1,2				
<i>MTHFR</i> <i>C677T</i> (n = 116)	CC	51,7	49,4	1,481 $p = 0,223$	G = 0,70 A = 0,30	Ho = 0,371 $\pm$ 0,045 He = 0,481 $\pm$ 0,046	-0,229
	CT	37,1	41,8				
	TT	11,2	8,8				

Примечание: N.O. – наблюдаемые частоты генотипов; N.E. – ожидаемые частоты генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; He $\pm$ s.e. – соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D – относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.
Note: N.O. – observed genotype frequency; N.E. – expected genotype frequency; criterion χ^2 was used to assess the possibility of matching the observed genotype to expected based on the Hardy – Weinberg equilibrium; d.f. – number of cases of degrees of healthy freedom; Ho $\pm$ s.e. and He $\pm$ s.e. – observed and expected heterozygosity with error respectively; D – the relative deviation of observed cardiac heterozygosity from the expected one.

Таблица 6. Распределение генотипов и аллелей генов факторов системы гемостаза и фолатного метаболизма в группе контроля
Table 6. Distribution of genotypes and alleles for the factors of the hemostasis and folate metabolism in the control group

Локус / Locus	Генотип / Genotype	N.O. %	N.E. %	χ^2 d.f. = 1	Частота аллеля / Allele frequency	Ho $\pm$ s.e. He $\pm$ s.e.	D
<i>FII</i> <i>G2021A</i> (n = 53)	GG	100	100	$p = 0,223$	G = 1,0 A = 0	Ho = 0 He = 0	0
	GA	0	0				
	AA	0	0				
<i>FV</i> <i>G1691A</i> (n = 53)	GG	92,6	96,3	0,019 $p = 0,889$	G = 0,981 A = 0,019	Ho = 0,074 $\pm$ 0,036 He = 0,037 $\pm$ 0,026	+1
	GA	7,4	3,7				
	AA	0	0				
<i>MTHFR</i> <i>C677T</i> (n = 53)	CC	73,6	70,5	2,787 $p = 0,094$	G = 0,84 A = 0,16	Ho = 0,207 $\pm$ 0,056 He = 0,269 $\pm$ 0,061	-0,230
	CT	20,7	26,9				
	TT	5,7	2,6				

Примечание: N.O. – наблюдаемые частоты генотипов; N.E. – ожидаемые частоты генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; Ho $\pm$ s.e. и He $\pm$ s.e. – соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D – относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.
Note: N.O. – observed genotype frequency; N.E. – expected genotype frequency; criterion χ^2 was used to assess the possibility of matching the observed genotype to expected based on the Hardy – Weinberg equilibrium; d.f. – number of cases of degrees of healthy freedom; Ho $\pm$ s.e. and He $\pm$ s.e. – observed and expected heterozygosity with error respectively; D – the relative deviation of observed cardiac heterozygosity from the expected one.

генотип G/G гена FV в 0,18 [0,03; 0,64] раза ($p = 0,023$); повышение уровня ХС ЛПВП на 1 ммоль/л уменьшает риск развития ОКС в 0,09 [0,03; 0,25] раза ($p < 0,001$).

На следующем этапе в результате построения многофакторной модели логистической регрессии выявлено, что наиболее неблагоприятными предикторами развития ОКС являются сочетание курения (увеличивает риск возникновения ОКС в 4,57 [2,1; 10,44] раза ($p < 0,001$)), повышение ХС ЛПНП (повышение на 1 ммоль/л увеличивает риск в 3,19 [1,93; 5,71] раза ($p < 0,001$)) с наличием генотипа G/A гена FV (увеличивает риск в 0,18 [0,03; 0,72] раза ($p = 0,032$)).

Согласно оптимальной многофакторной модели логистической регрессии построена формула определения риска развития ОКС:

$$P(\text{ОКС}) = \frac{e^z}{1+e^z}$$

$$z = -0,9679 + 1,5203 \times \text{Курение} + 1,1595 \times \text{ХС ЛПНП} - 1,7378 \times \text{FV G/A} - 0,6260 \times \text{MTHFR C/C},$$

где P (ОКС) – риск (вероятность) ОКС;

e^z – функция экспоненты в степени z ;

Курение = 1, если пациент курит и = 0 иначе;

ХС ЛПНП = значению ХС ЛПНП у пациента;

FV G/A = 0, если у пациента ген G/A и = 1 иначе;

MTHFR C/C = 1, если у пациента ген C/C и = 0 иначе.

Чувствительность ROC-модели (для истинно положительных результатов классификации – наличие ОКС) составляет 78,4%, специфичность (доля истинно отрицательных результатов классификации – отсутствие ОКС) составляет 75,5%, что является хорошим результатом, так как больше 70%. Порог отсечения риска (вероятности) развития ОКС – 66%. Пациентов с риском ОКС, согласно формуле больше 66%, считали больными ОКС, иначе – без ОКС. На Рисунке представлена ROC-кривая формулы риска.

Обсуждение

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что наиболее распространенными традиционными факторами риска у обследо-

ванных пациентов молодого возраста с ОКС были курение (74,5%), в ранее проведенных исследованиях доказано, что данный фактор является одним из самых важных модифицируемых ФР среди молодых пациентов с ИМ [14]; избыточная масса тела и ожирение (69,2%), считается, что ожирение связано с более ранним коронарным атеросклерозом у подростков и молодежи [15]; артериальная гипертензия выявлена у 51,8% пациентов; отягощенная наследственность по раннему развитию ССЗ (30%), в мировой литературе отмечается значимость этого ФР именно для молодых пациентов [6].

В результате анализа установлено, что уровень ХС, ТГ, ХС ЛПНП в группе молодых превышал норму и был статистически значимо выше, а уровень ХС ЛПВП был ниже, чем у здоровых лиц. По данным некоторых исследований считается, что гиперхолестеринемия у молодых пациентов больше влияет на возникновение ишемической болезни сердца, нежели у пациентов более старшего возраста [16, 17]. Другие авторы считают, что наиболее значимую роль в возникновении ОКС у молодых пациентов играют высокая концентрация триглицеридов и снижение ХС ЛПВП [18].

Вместе с общеизвестными модифицируемыми и немодифицируемыми факторами риска у пациентов молодого возраста достаточно часто диагностированы генетически обусловленные тромбофилические состояния. Так, у молодых пациентов с ОКС полиморфизмы в генах диагностированы у 75%. Выявлено, что частота минорного аллеля А гена 20210 FII, частота минорного аллеля А гена 1691 FV и частота минорного аллеля Т гена C677T MTHFR чаще определялась в группе пациентов с ОКС. Установлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга в группе пациентов с ОКС по частотам генотипов генов системы гемостаза G20210A гена FII и G1691A гена FV. Встречаемость двух полиморфизмов у пациентов с ОКС выявлена чаще по сравнению с контрольной группой ($p = 0,014$). Из научной литературы известно, что полиморфизм G20210A гена FII и G1691A гена FV увеличивает риск развития венозных тромбозов, данный факт доказан, чего нельзя сказать о развитии артериальной патологии, так как результаты в проводимых ранее исследованиях разнородны [19–21]. При изучении генов фолатного метаболизма Хуан с соавт. выявили, что полиморфизм MTHFR C677T был связан с повышенным риском инфаркта миокарда у молодых людей [22]. Подобные данные приводят и другие авторы, например, P. Ramkaran с соавт. [23], W. Chen с соавт. (2014) [24]. В то же время есть ряд исследований, опровергающих ассоциацию полиморфизма MTHFR C677T с развитием коронарной болезни сердца [25, 26].

В результате проведения однофакторного регрессионного анализа выявлены наиболее значимые

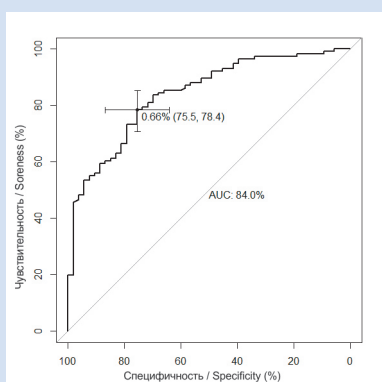


Рисунок. ROC-кривая формулы риска ОКС
Figure. ROC curve of the ACS risk formula

отдельные факторы риска развития ОКС у пациентов молодого возраста, такими факторами явились курение, избыточная масса тела/ожирение, повышение уровня ХС ЛПНП, холестерина, генотип С/Т гена *MTHFR*. Напротив, факторами, уменьшающими риск развития ОКС, были: генотип С/С гена *MTHFR*, генотип G/G гена *FV*, повышение уровня ХС ЛПВП.

По данным многофакторного анализа, сочетание факта курения, повышенного уровня ХС ЛПНП и наличие гетерозиготного полиморфизма 1691 GA гена *FV* являются факторами риска, в большей степени ассоциированными с развитием ОКС у обследованных пациентов молодого возраста. Подобных аналитических результатов в настоящее время в доступных литературных источниках нет.

Согласно полученной оптимальной многофакторной модели логистической регрессии получена формула (чувствительность 78,4%, специфичность 75,5%, порог отсечения 66%) для определения вероятности развития ОКС, включающая в себя факт курения, уровень ХС ЛПНП, наличие гетерозиготного

полиморфизма 1691 GA гена *FV* и генотипа 677 CC гена *MTHFR*.

Заключение

Таким образом, наряду с оценкой традиционных факторов риска в качестве скринингового обследования у пациентов молодого возраста необходимо рекомендовать исследование полиморфизмов генов *FV* G1691A, *MTHFR* C677T для формирования групп высокого риска развития ОКС с целью проведения дополнительных обследований и разработки комплекса профилактических мероприятий.

Конфликт интересов

И.В. Пономаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Сукманова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Пономаренко Ирина Владимировна, врач-кардиолог отделения для больных с острым инфарктом миокарда Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Российская Федерация;

Сукманова Ирина Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением для больных с острым инфарктом миокарда Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Российская Федерация; доцент кафедры анестезиологии, реанимации и клинической фармакологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Российская Федерация.

Author Information Form

Ponomarenko Irina V., cardiologist at the Cardiology Department for Acute Myocardial Infarction, Regional State Budgetary Healthcare Institution "Altai Regional Cardiology Dispensary", Barnaul, Russian Federation.

Sukmanova Irina A., PhD, Head of Cardiology Department for Acute Myocardial Infarction at the Regional State Budgetary Healthcare Institution "Altai Regional Cardiology Dispensary", Barnaul, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Critical Care, Federal State Institution "Altai State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Barnaul, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ПИБ – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

СИА – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

PIV – significant contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

SIA – significant contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhao W., Zhao S.P., Zhao Y.H. MicroRNA-143/-145 in Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 531740. doi: 10.1155/2015/531740
2. Van Camp G. Cardiovascular disease prevention. *Acta Clin Belg.* 2014 Dec; 69(6):407-11. doi: 10.1179/2295333714Y.0000000069
3. Звезда Н.В., Иванова Л.В. Ожидаемая продолжительность жизни в России факторы, влияющие на нее. *Вопросы статистики.* 2015; 7:10-20.
4. Soeiro Ade M., Fernandes F.L., Soeiro M.C., Serrano C.V. Jr., Oliveira M.T. Jr. Clinical characteristics and versus longterm progression of young patients with acute coronary syndrome in Brazil. *Einstein (Sao Paulo).* 2015 Jul-Sep; 13(3):370-5. doi: 10.1590/S1679-45082015AO3381.
5. Gupta A., Wang Y., Spertus J.A., Geda M., Lorenze N., Nkonde-Price C., D'Onofrio G., Lichtman J.H., Krumholz H.M. Trends in Acute Myocardial Infarction in Young Patients and Differences by Sex and Race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 29; 64(4):337-45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.054.
6. Yunyun W., Tong L., Yingwu L., Bojiang L., Yu. W., Xiaomin H., Xin L., Wenjin P., Li J. Analysis of risk factors of kaur ST-segment elevation myocardial infarction in young cirillo patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014 Dec 9; 14:179. doi: 10.1186/1471-2261-14-179.

7. Пономаренко И. В., Сукманова И. А. Клинико-гемодинамические характеристики пациентов с острым коронарным синдромом молодого возраста. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7(1): 14–20.

8. Satra M., Samara M., Wozniak G., Tzavara C., Kontos A., Valotassiou V. et al. Sequence variations in the FII, FV, F13A1, FGB and PAI-1 genes are associated with differences in myocardial perfusion. *Pharmacogenomics*. 2011 Feb;12(2):195–203. doi: 10.2217/pgs.10.180.

9. Данковцева Е.Н., Затеишиков Д.А., Чудакова Д.А., Королева О.С., Бровкин А.Н., Носиков В.В., Гайдукова Н.В., Тищенко В.А., Сидоренко Б.А. Ассоциации генов факторов гемостаза с ранним развитием ишемической болезни сердца и манифестации инфаркта миокарда в молодом возрасте. *Кардиология*. 2005; 12:17–24

10. Herm J., Hoppe B., Siegerink B., Nolte C.H., Koscielny J., Haeusler K.G. A Prothrombotic Score Based on Genetic Polymorphisms of the Hemostatic System Differs in Patients patients with Ischemic Stroke, Myocardial Infarction, or Peripheral Arterial Occlusive Disease *Front Cardiovasc Med*. 2017 Jun 9;4:39. doi: 10.3389/fcvm.2017.00039.

11. Rallidis L.S., Gialeraki A., Tsirebolos G., Tsalavoutas S., Rallidi M., Iliodromitis E. Prothrombotic genetic risk factors in patients nary with very early ST-segment elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Aug;44(2):267–273. doi: 10.1007/s11239-017-1520-2.

12. Maor E., Fefer P., Varon D., Rosenberg N., Levi N., Hod H., Matetzky S. Thrombophilic lism state in young hereditary patients northern with acute ciati myocardial пусла infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 May;39(4):474–80. doi: 10.1007/s11239-014-1166-2.

13. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2019 Jan 14;40(3):237–269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.

14. Shah N., Kelly A.M., Cox N., Wong C., Soon K. Myocardial Infarction in the "Young": Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. *Heart Lung Circ*. 2016 Oct;25(10):955–60. doi: 10.1016/j.hlc.2016.04.015.

15. Kitalwatta I. D., Pollanan M.S. A Comparative Study of Coronary Atherosclerosis in Young and Old. *Am J Forensic Med Pathol*. 2015 Dec;36(4):323–6. doi: 10.1097/PAF.0000000000000203.

16. Essilfie G., Shavelle D.M., Tun H., Platt K., Kobayashi R., Mehra A., Matthews R.V., Clavijo L., Gaglia M.A. Jr. Association of Elevated Triglycerides and Acute Myocardial Infarction in Young Hispanics. *Cardiovasc Revasc Med*. 2016

Dec;17(8):510–514. doi: 10.1016/j.carrev.2016.06.001.

17. Sinha N., Kumar S., Rai H., Singh N., Kapoor A., Tewari S. et al. Patterns and determinants of dyslipidaemia in 'Young' versus 'Not so Young' patients of coronary artery disease: a multicentric, randomised observational study in northern India. *Indian Heart J*. 2012 May-Jun;64(3):229–35. doi: 10.1016/S0019-4832(12)60078-9.

18. Shah A.J., Ghasemzadeh N., Zaragoza-Macias E., Patel R., Eapen D.J., Neeland I.J. Sex and age differences in the association of depression with obstructive coronary artery disease and adverse cardiovascular events. *J Am Heart Assoc*. 2014 Jun 18;3(3):e000741. doi: 10.1161/JAHA.113.000741.

19. Franco R.F., Trip M.D., ten Cate H., van den Ende A., Prins M.H., Kastelein J.J., Reitsma P.H. The 20210 G-->A mutation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease. *Br J Haematol*. 1999 Jan;104(1):50–4.

20. Çinier G., Öz A., Tekkesin A., Hayiroğlu M.İ., Keskin M., Avsar Ş. Young Male Patient With Multiple Thromboembolisms Associated With Factor V Leiden Mutation. *Int Heart J*. 2016 Sep 28;57(5):654–6. doi: 10.1536/ihj.16-004.

21. Robetorye R.S., Rodgers G.M. Update on selected in heredity thrombotic disorders. *Am J Hematol*. 2001 Dec;68(4):256–68. doi: 10.1002/ajh.10002

22. Liew S.C., Gupta E.D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet*. 2015 Jan;58(1):1–10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.

23. Ramkaran P., Phulukdaree A., Khan S., Moodley D., Chuturgoon A.A. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in young South African Indians. *Gene*. 2015 Oct 15;571(1):28–32. doi: 10.1016/j.gene.2015.06.044.

24. Chen W., Hua K., Gu H., Zhang J., Wang L. Methylenetetrahydrofolate Reductase C667T Polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Scand J Immunol*. 2014 Nov;80(5):346–53. doi: 10.1111/sji.12215.

25. Sadewa A.H., Sunarti, Sutomo R., Hayashi C., Lee M.J., Ayaki H., Sofro A.S., Matsuo M., Nishio H. Tha C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene among the Indonesian Javanese population. *Kobe J Med Sci*. 2002 Dec;48(5-6):137–44.

26. Anderson J.L., King G.J., Thomson M.J., Todd M., Bair T.L., Muhlestein J.B., Carlquist J.F. A mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is not associated with increased risk for coronary artery disease or myocardial infarction *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov 1;30(5):1206–11. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00310-0

REFERENCES

1. Zhao, W., Zhao S. P, Zhao Y. H. MicroRNA-143/-145 in Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 531740. doi: 10.1155/2015/531740

2. Van Camp G. Cardiovascular disease prevention. *Acta Clin Belg*. 2014 Dec;69(6):407–11. doi: 10.1179/2295333714Y.0000000069

3. Zvezdina N. V., Ivanova L. V. Ozhidaemaya chronic prodolzhitel'nost' vozrasta zhizni v Rossii infarkt faktory, obshchej vliyayushchie na nee. *Voprsi statistiki*. 2015;7:10–20 (In Russian)

4. Soeiro Ade M., Fernandes F.L., Soeiro M.C., Serrano C.V. Jr., Oliveira M.T. Jr. Clinical characteristics and versus longterm progression of young patients with acute coronary syndrome in Brazil. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015 Jul-Sep;13(3):370–5. doi: 10.1590/S1679-45082015AO3381.

5. Gupta A., Wang Y., Spertus J.A., Geda M., Lorenze N., Nkonde-Price C., D'Onofrio G., Lichtman J.H., Krumholz H.M. Trends in Acute Myocardial Infarction in Young Patients and Differences by Sex and Race, 2001 to lism 2010. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 29;64(4):337–45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.054.

6. Yunyun W., Tong L., Yingwu L., Bojiang L., Yu. W., Xiaomin H., Xin L., Wenjin P., Li J. Analysis of risk factors of kaur ST-segment

elevation myocardial cardial infarction in young cirillo patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 Dec 9;14:179. doi: 10.1186/1471-2261-14-179.

7. Ponomarenko I.V., Sukmanova I.A.. Clinical data and hemodynamic parameters in young adults with acute coronary syndrome. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (1): 14–20 (In Russian)

8. Satra M., Samara M., Wozniak G., Tzavara C., Kontos A., Valotassiou V. et al. Sequence variations in the FII, FV, F13A1, FGB and PAI-1 genes are associated with differences in myocardial perfusion. *Pharmacogenomics*. 2011 Feb;12(2):195–203. doi: 10.2217/pgs.10.180.

9. Dankovtseva E.N., Zateyshchikov D.A., Chudakova D.A., Koroleva O.S., Brovkin a.N., Nosikov V.V., Gaidukova N.V., Tishchenko V.A., Sidorenko B.A. Associations of Hemostasis Factors Genes With Early Development of Ischemic Heart Disease and Manifestation of Myocardial Infarction in Young Age. *Kardiologiya*. 2005;12:17–24 (In Russian)

10. Herm J., Hoppe B., Siegerink B., Nolte C.H., Koscielny J., Haeusler K.G. A Prothrombotic Score Based on Genetic Polymorphisms of the Hemostatic System Differs in Patients patients with Ischemic Stroke, Myocardial Infarction, or Peripheral

Arterial Occlusive Disease Front Cardiovasc Med. 2017 Jun 9;4:39. doi: 10.3389/fcvm.2017.00039.

11. Rallidis L.S., Gialeraki A., Tsirebolos G., Tsalavoutas S., Rallidi M., Iliodromitis E. Prothrombotic genetic risk factors in patients nary with very early ST-segment elevation myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis. 2017 Aug;44(2):267-273. doi: 10.1007/s11239-017-1520-2.

12. Maor E., Fefer P., Varon D., Rosenberg N., Levi N., Hod H., Matetzky S. Thrombophilic lism state in young hereditary patients northern with acute ciati myocardial pycла infarction. J Thromb Thrombolysis. 2015 May;39(4):474-80. doi: 10.1007/s11239-014-1166-2.

13. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2019 Jan 14;40(3):237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.

14. Shah N., Kelly A.M., Cox N., Wong C., Soon K. Myocardial Infarction in the "Young": Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. Heart Lung Circ. 2016 Oct;25(10):955-60. doi: 10.1016/j.hlc.2016.04.015.

15. Kitalwatta I. D., Pollanan M.S. A Comparative Study of Coronary Atherosclerosis in Young and Old. Am J Forensic Med Pathol. 2015 Dec;36(4):323-6. doi: 10.1097/PAF.0000000000000203.

16. Essilfie G., Shavelle D.M., Tun H., Platt K., Kobayashi R., Mehra A., Matthews R.V., Clavijo L., Gaglia M.A. Jr. Association of Elevated Triglycerides and Acute Myocardial Infarction in Young Hispanics. Cardiovasc Revasc Med. 2016 Dec;17(8):510-514. doi: 10.1016/j.carrev.2016.06.001.

17. Sinha N., Kumar S., Rai H., Singh N., Kapoor A., Tewari S. et al. Patterns and determinants of dyslipidaemia in 'Young' versus 'Not so Young' patients of coronary artery disease: a multicentric, randomised observational study in northern India. Indian Heart J. 2012 May-Jun;64(3):229-35. doi: 10.1016/S0019-4832(12)60078-9.

18. Shah A.J., Ghasemzadeh N., Zaragoza-Macias E., Patel R., Eapen D.J., Neeland I.J. Sex and age differences in the association of depression with obstructive coronary artery disease and adverse cardiovascular events. J Am Heart Assoc.

2014 Jun 18;3(3):e000741. doi: 10.1161/JAHA.113.000741.

19. Franco R.F., Trip M.D., ten Cate H., van den Ende A., Prins M.H., Kastelein J.J., Reitsma P.H. The 20210 G-->A mutation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease. Br J Haematol. 1999 Jan;104(1):50-4..

20. Çinier G., Öz A., Tekkesin A., Hayıroğlu M.İ., Keskin M., Avsar Ş.. Young Male Patient With Multiple Thromboembolisms Associated With Factor V Leiden Mutation. Int Heart J. 2016 Sep 28;57(5):654-6. doi: 10.1536/ihj.16-004 .

21. Robetorye R.S., Rodgers G.M. Update on selected in heredity thrombotic disorders. Am J Hematol. 2001 Dec;68(4):256-68. doi: 10.1002/ajh.10002

22. Liew S.C., Gupta E.D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. Eur J Med Genet. 2015 Jan;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.

23. Ramkaran P., Phulukdaree A., Khan S., Moodley D., Chuturgoon A.A. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in young South African Indians. Gene. 2015 Oct 15;571(1):28-32. doi: 10.1016/j.gene.2015.06.044.

24. Chen W., Hua K., Gu H., Zhang J., Wang L. Methylenetetrahydrofolate Reductase C667T Polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. Scand J Immunol. 2014 Nov;80(5):346-53. doi: 10.1111/sji.12215.

25. Sadewa A.H., Sunarti, Sutomo R., Hayashi C., Lee M.J., Ayaki H., Sofro A.S., Matsuo M., Nishio H. Tha C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene among the Indonesian Javanese population. Kobe J Med Sci. 2002 Dec;48(5-6):137-44.

26. Anderson J.L., King G.J., Thomson M.J., Todd M., Bair T.L., Muhlestein J.B., Carlquist J.F. A mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is not associated with increased risk for coronary artery disease or myocardial infarction J Am Coll Cardiol. 1997 Nov 1;30(5):1206-11. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00310-0

Для цитирования: И.В. Пономаренко, И.А. Сукманова. Ведущие факторы развития острого коронарного синдрома у пациентов молодого возраста. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4): 72-81. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-72-81

To cite: I.V. Ponomarenko, I.A. Sukmanova. Major risk factors for developing acute coronary syndrome in young adults. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (4): 72-81. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-72-81



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-82-92

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОГРАММЫ ПРЕАБИЛИТАЦИИ

Ю.А. Аргунова ✉, Е.В. Белик, Е.Г. Моськин, О.В. Груздева, С.А. Помешкина, О.Л. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• В исследовании продемонстрирована безопасность включения контролируемых физических тренировок высокой интенсивности в программу подготовки пациентов с ишемической болезнью сердца к выполнению коронарного шунтирования, подтвержденная динамикой лабораторных маркеров повреждения миокарда. Показана тенденция к оптимизации морфофункциональных параметров сердца, оцененная с помощью эхокардиографического исследования, на фоне выполнения физических тренировок.

Цель	Оценить динамику морфофункциональных параметров и маркеров повреждения миокарда в периоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ) в зависимости от выбранной программы преабилитации.
Материалы и методы	60 пациентов мужского пола со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) перед выполнением КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) после оценки критериев включения и исключения были рандомизированы на две группы: в группе 1 ($n = 30$) на фоне стандартной предоперационной подготовки был проведен курс тренировок на тредмиле, интенсивностью 80% от пикового потребления кислорода; в группе 2 ($n = 30$) тренировки не проводились. Оценка параметров эхокардиографии (ЭхоКГ) выполнялась в предоперационном периоде и на 5–7 сутки после КШ. Количественная оценка концентрации и динамики маркеров повреждения миокарда (тропонин I, NT-proBNP) в сыворотке крови выполнялась в предоперационном периоде до начала тренировок (1-я точка), после окончания курса (2-я точка) и в послеоперационном периоде на 5–7 сутки (3-я точка) пациентам обеих групп.
Результаты	Анализ динамики параметров ЭхоКГ показал, что в группе пациентов с включением тренировок в программу преабилитации после операции увеличились показатели конечного систолического размера (КСР ЛЖ) ($p = 0,039$) и конечного систолического объема левого желудочка (КСО ЛЖ) ($p = 0,039$) по сравнению с дооперационными на 8,5% и 18% соответственно, при этом в группе контроля увеличение этих показателей оказалось более выраженным: на 17% ($p = 0,00029$) и 41% ($p = 0,00028$) соответственно. Оценка концентрации NT-proBNP показала тенденцию к снижению данного маркера у пациентов с преабилитацией после окончания курса тренировок, в то время как в группе контроля отмечалось его повышение. В послеоперационном периоде КШ отмечена значимая динамика нарастания концентрации NT-proBNP у пациентов без использования физических тренировок ($p = 0,003$) по сравнению с дооперационной, в то время как в группе с тренировками эта динамика оказалась статистически незначимой ($p > 0,05$).
Заключение	Продemonстрирована безопасность включения физических тренировок высокой интенсивности в программу преабилитации при КШ, подтвержденная динамикой лабораторных маркеров повреждения миокарда. Полученные данные свидетельствуют в пользу активной преабилитации с позиции оптимизации эхокардиографических параметров, а также возможной активации механизмов кардиопротекции на фоне выполнения физических тренировок.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца • Коронарное шунтирование • Преабилитация • Физические тренировки • Сердечная недостаточность • Повреждение миокарда

Поступила в редакцию: 31.10.19; поступила после доработки: 17.11.19; принята к печати: 05.12.19

Для корреспонденции: Аргунова Юлия Александровна, e-mail: argunova-u@mail.ru, тел.: +79235170351; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6;

Corresponding author: Argunova Yuliya A., e-mail: argunova-u@mail.ru, phone +79235170351; adress: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosonovy Blvd.

MARKERS OF PERIOPERATIVE MYOCARDIAL INJURY IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING DEPENDING ON THE PREHABILITATION PROGRAM

Yu.A. Argunova , E.V. Belik, E.G. Moskin, O.V. Gruzdeva, S.A. Pomeshkina, O.L. Barbarash

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Sosonovy Blvd. 6, Kemerovo, Russia, 650002

Highlights

- The study reported the safety of supervised high intensity exercise trainings that had been introduced in the routine preoperative management of patients undergoing coronary artery bypass grafting. Laboratory markers of myocardial injury were in the reference range through the entire perioperative period.
- In addition, echocardiographic findings reported the tendency towards the optimization of the morphological and functional cardiac parameters in patients undergoing exercise trainings.

Aim

To evaluate the morphological and functional cardiac parameters and to measure markers of myocardial injury in the perioperative period of patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG), depending on the prehabilitation program.

Methods

60 male patients with stable coronary artery disease (CAD) underwent screening in the preoperative period and were randomized into two groups. Group 1 (n = 30) underwent supervised treadmill exercises at intensity corresponding to 80% of VO₂ peak during the preoperative management. Group 2 (n = 30) patients did not undergo any additional trainings. Patients underwent a standard echocardiographic (ECHO-CG) study in the preoperative period and at days 5–7 after CABG. Serum markers of myocardial injury (troponin I, NT-proBNP) were measured in both groups of patients in the preoperative period before training (measurement 1), at the end of exercise training sessions (measurement 2) and at days 5–7 (measurement 3) after CABG.

Results

ECHO-CG findings reported that left ventricular end-systolic dimension (p = 0.039) and left ventricular end-systolic volume (p = 0.039) increased by 8.5% and 18% in patients who underwent supervised exercise trainings as compared to the baseline values. An increase in these parameters was more pronounced in the control group (17% (p = 0.00029) and 41% (p = 0.00028), respectively). NT-proBNP levels showed a downward trend in patients with prehabilitation at the end of the training sessions, while in the control group NT-proBNP levels increased. An increase in NT-proBNP levels was reliable in patients without exercise trainings (p = 0.003) after CABG compared to the preoperative values, while NT-proBNP levels did not differ significantly in patients who underwent prehabilitation (p>0.05).

Conclusion

The safety of high-intensity exercise trainings in the prehabilitation program for CABG had been confirmed by laboratory markers of myocardial damage. The obtained data proved the efficiency of active prehabilitation for optimizing echocardiographic parameters and inducing cardioprotection.

Keywords

Coronary artery disease • Coronary artery bypass grafting • Prehabilitation • Exercise training • Heart failure • Myocardial injury

Received: 31.10.19; received in revised form: 17.11.19; accepted: 05.12.19

Список сокращений

АГ	– артериальная гипертензия	КСР ЛЖ	– конечный систолический размер левого желудочка
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	КШ	– коронарное шунтирование
ИК	– искусственное кровообращение	ЛЖ	– левый желудочек
КДО ЛЖ	– конечный диастолический объем левого желудочка	ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
КДР ЛЖ	– конечный диастолический размер левого желудочка	ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
КСО ЛЖ	– конечный систолический объем левого желудочка	ФК	– функциональный класс
		ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
		ЭхоКГ	– эхокардиография

Введение

Частота периоперационных осложнений, ассоциированных с выполнением коронарного шунтирования (КШ), остается достаточно высокой и достигает 30% [1]. В структуре осложнений особое место занимает инфаркт миокарда (ИМ) 5 типа [2], частота развития которого у различных категорий пациентов достигает 15% [3].

В качестве лабораторных маркеров повреждения миокарда представляется наиболее целесообразным анализ маркеров с доказанной клинической и прогностической значимостью. N-концевой фрагмент мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP), как более стабильная форма мозгового натрий-уретического пептида (BNP), является основным маркером миокардиального «растяжения» и сердечной недостаточности и ассоциируется с ростом госпитальной летальности [4]. В свою очередь Тропонины Т и I являются наиболее чувствительными и специфичными маркерами, рекомендованными для диагностики повреждения и ИМ [2].

Обеспечение кардиопротекции на всех этапах периоперационного ведения пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) представляется важной задачей. Принимая во внимание широкий арсенал методов органопротекции, которым обладают кардиохирурги и анестезиологи, необходимо делать акцент на выборе неинвазивных безопасных и доступных способов защиты миокарда, способных оптимизировать результаты кардиохирургических вмешательств. Одним из таких способов является преабилитация. Ранее в опубликованных нами исследованиях были представлены доказательства клинической безопасности и эффективности использования физических тренировок на этапе преабилитации [5, 6].

Целью настоящего раздела исследования являлась оценка динамики морфофункциональных параметров и маркеров повреждения миокарда в периоперационном периоде КШ в зависимости от выбранной программы преабилитации.

Материал и методы

Было обследовано 60 пациентов мужского пола со стабильной ИБС перед выполнением КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились: тяжелые сопутствующие заболевания, препятствующие выполнению физических тренировок (хроническая обструктивная болезнь легких тяжелой степени, воспалительные заболевания, патология опорно-двигательного аппарата и мышечной системы, резидуальные явления после

перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК); сочетание ИБС и клапанных пороков сердца; планируемые реконструктивные операции на брахиоцефальных артериях; наличие тяжелых нарушений ритма и проводимости сердца, фибрилляции предсердий; тромбофлебиты и варикозная болезнь вен нижних конечностей с хронической венозной недостаточностью 3–4 степени; атеросклероз артерий нижних конечностей с хронической ишемией нижних конечностей выше ПА стадии, реконструктивные операции на периферических артериях в анамнезе; аневризмы и диссекция аорты; декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН); клиника стенокардии IV функционального класса (ФК) и ХСН III ФК (NYHA) и выше; неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ); фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%; острый коронарный синдром; значимый стеноз ствола левой коронарной артерии).

Рандомизация проводилась методом конвертов после оценки критериев включения и исключения. Пациентам группы 1 ($n = 30$, возраст 61,5 [56; 63] лет) на фоне стандартной медикаментозной терапии ИБС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторы, статины, ацетилсалициловая кислота), проведения занятий лечебной и дыхательной гимнастикой, дозированной ходьбой, психокорректирующих мероприятий, был проведен курс тренировок на тредмиле. Тренировки проводились под контролем параметров гемодинамики и мониторингом электрокардиограммы ежедневно в течение 7 дней. Каждая тренировка состояла из подготовительного (5 мин), основного (30 мин) и заключительного (5 мин) периодов. В основу расчета тренирующих параметров был взят показатель пикового потребления кислорода ($VO_2 \text{ peak}$), определенный при проведении кардиопульмонального нагрузочного теста. Интенсивность нагрузки составляла 80% от пикового потребления кислорода [7, 8].

Первоначально определялось целевое (для тренировки) VO_2 по следующей формуле: $VO_2 R = (VO_2 \text{ peak} - VO_2 \text{ rest}) + VO_2 \text{ rest}$,

где $VO_2 R$ – резерв VO_2 ; $VO_2 \text{ rest}$ – VO_2 покоя, которое принято считать равным 3,5 мл/мин $\times$ кг.

Далее рассчитывалось целевое VO_2 , при котором пациент будет тренироваться:

Целевое $VO_2 = (\text{интенсивность нагрузки}) \times VO_2 R$.

Нагрузку для тредмила определяют, исходя из следующей формулы:

Целевое $VO_2 = 0,1 \times (\text{скорость}) + 1,8 \times (\text{скорость}) \times (\text{угол наклона}) + 3,5$

Скорость – в м/мин, угол наклона – в %.

Пациентам группы 2 ($n = 30$, возраст 62,0 [56; 64] лет) подготовка к операции проводилась в том же объеме, но без включения физических тренировок.

Всем пациентам была проведена полная прямая реваскуляризация миокарда в условиях ИК.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось всем пациентам при поступлении в кардиологическое отделение и в послеоперационном периоде на 5–7-е сутки. Определялись следующие морфометрические и функциональные параметры: размеры полостей сердца – левых предсердия (ЛП) и желудочка (ЛЖ), конечный систолический и диастолический размеры левого желудочка (КСР ЛЖ и КДР ЛЖ), конечный систолический и диастолический объемы левого желудочка (КСО ЛЖ и КДО ЛЖ), толщина стенок левого желудочка (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), состояние клапанного аппарата, наличие зон гипо- и акинезии, а также наличие аневризм. Значение ФВ ЛЖ рассчитывали по методике Тейхольца: $ФВ\ ЛЖ = (КДО - КСО / КДО) * 100\%$.

Количественная оценка концентрации маркеров повреждения миокарда (тропонин I, NT-proBNP) была выполнена методом иммуноферментного анализа. Определение данных маркеров выполнялось в предоперационном периоде КШ до начала тренировок (1-я точка) и после окончания курса (через 7 дней – 2-я точка), а также в послеоперационном периоде на 5–7 сутки (3-я точка) пациентам с тренировками на этапе преабилитации, и в эти же сроки – пациентам без тренировок. Маркеры определяли в сыво-

ротке крови согласно инструкции производителей данных тест-систем: NT-proBNP (Biomedica, Vienna, Austria) и Troponin I (Biomerica, США). Средние значения показателей у здоровых лиц составляли 49,155 пг/мл (NT-proBNP) и 0,5 нг/мл (Troponin I).

Статистический анализ проводился в программе Statistica 10.0 (Statsoft, США) и включал в себя вычисление абсолютных значений и их долей в процентах, а также медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). Распределение данных отличалось от нормального, поэтому межгрупповые различия оценивались по непараметрическим критериям: χ^2 Пирсона с поправкой Йетса – для сравнения двух независимых групп по качественному признаку, критерий Манна-Уитни – для сравнения двух независимых групп по количественному признаку, критерий Вилкоксона – для сравнения двух зависимых групп по количественному признаку, критерий Фридмана – для сравнения трех зависимых групп. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Первым этапом был выполнен анализ основных клинико-anamнестических характеристик и параметров интраоперационного периода пациентов изучаемых групп (Табл. 1, 2).

Продemonстрировано, что пациенты изучаемых групп значимо не различались по основным клинико-

Таблица 1. Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика пациентов в предоперационном периоде в зависимости от программы преабилитации

Table 1. Comparative clinical and demographic data of the study population in the preoperative period, depending on the prehabilitation program

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 30)	Группа 2 / Group 2 (n = 30)	P
Возраст, лет / Age, years (Me [Q25; Q75])	61,5 [56; 63]	62,0 [56; 64]	>0,05
ИМТ, кг/м² / BMI, kg/m² (Me [Q25; Q75])	27,9 [25,2; 32,1]	28,2 [25,9; 30,6]	>0,05
Курение, n (%) / Smokers, n (%)	11 (36)	11 (36)	>0,05
EuroScore, баллы / EuroScore, scores (Me [Q25; Q75])	0,79 [0,59; 1,0]	0,81 [0,56; 1,05]	>0,05
Длительность ИБС, лет / Duration of coronary artery disease, years (Me [Q25; Q75])	1,0 [0,5; 3,0]	1,0 [1,0; 5,0]	>0,05
Наличие АГ, n (%) / Arterial hypertension, n (%)	26 (86)	27 (90)	>0,05
Длительность АГ, лет / Duration of Arterial hypertension, years (Me [Q25; Q75])	4,5 [1,5; 8,0]	4,0 [2,0; 7,0]	>0,05
ФК стенокардии, n (%) / Angina pectoris, n (%): 0-I II III	4 (13) 21 (70) 5 (16)	3 (10) 22 (73) 5 (16)	>0,05
ФК ХСН, n (%) / Heart failure (NYHA), n (%): 0-I II	0 30 (100)	0 30 (100)	>0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) / Prior myocardial infarction, n (%)	18 (60)	19 (63)	>0,05
ОНМК в анамнезе, n (%) / Prior stroke, n (%)	1 (3)	1 (3)	>0,05
СД в анамнезе, n (%) / type 2 diabetes mellitus, n (%)	6 (20)	5 (16)	>0,05
Тяжесть поражения коронарных артерий (Syntax), баллы / Syntax score (Me [Q25; Q75])	24,2 [18,5; 29,8]	23,8 [17,8; 28,3]	>0,05

Примечание: Группа 1 – пациенты с включением тренировок на этапе предоперационной подготовки, группа 2 – пациенты без тренировок на этапе предоперационной подготовки, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ФК – функциональный класс.

Note: BMI – body mass index, NYHA – New York Heart Association.

анамнестическим параметрам, характеристикам интраоперационного периода. Также не было выявлено различий по особенностям применяемого анестезиологического пособия.

Ранее нами была продемонстрирована клиническая безопасность и эффективность включения физических тренировок высокой интенсивности в программу преабилитации пациентов при КИШ в аспекте оптимизации параметров перфузии миокарда, оцененных с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда, а также улучшения клинических исходов операции и снижения числа периоперационных осложнений [5, 6]. Принимая во внимание имеющиеся данные и важность подтверждения этих результатов с позиции методов функциональной и лабораторной диагностики, следующим шагом была выполнена оценка динамики основных маркеров повреждения

миокарда: тропонина I и NT-pro BNP в периоперационном периоде у пациентов обеих групп в совокупности с параметрами ЭхоКГ.

Анализ параметров ЭхоКГ продемонстрировал, что пациенты изучаемых групп не различались по основным значениям линейных и объемных параметров ЛЖ и величине ФВ ЛЖ, оцененным при поступлении в клинику до начала курса тренировок (Табл. 3).

В послеоперационном периоде наблюдалось закономерное снижение показателя ФВ ЛЖ по сравнению с дооперационными значениями как в группе с тренировками (63 [60,0; 67,0] и 56 [54,0; 60,0] %, соответственно; $p = 0,00015$), так и в группе без тренировок на этапе преабилитации (64,0 [60,0; 66,0] и 54,0 [48,0; 58,0] %, соответственно; $p = 0,000003$), что объясняется хирургической «травмой» и последствиями кардиоплегии. При этом динамика морфометрических параметров сердца в послеоперационном периоде

Таблица 2. Параметры интраоперационного периода у пациентов в зависимости от включения физических тренировок в программу преабилитации

Table 2. Intraoperative parameters in patients, depending on the inclusion of the exercise training in the prehabilitation program

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 30)	Группа 2 / Group 2 (n = 30)	p
Общее время операции, мин / CABG duration, min (Me [Q25; Q75])	195,0 [165,0; 220,0]	203 [160,0; 225,0]	>0,05
Время пережатия аорты, мин / Aortic cross-clamp time, min (Me [Q25; Q75])	49,5 [43,0; 51,0]	51,5 [42,0; 55,5]	>0,05
Длительность ИК, мин / CPB time, min (Me [Q25; Q75])	81,0 [76,0; 87,0]	78,0 [71,0; 90,5]	>0,05
Количество шунтов, n / Number of grafts, n (Me [Q25; Q75])	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	>0,05
Кратность кардиоплегии, n / Frequency of cardioplegia, n (Me [Q25; Q75])	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [2,0; 3,0]	>0,05
Минимальная бесперфузионная температура тела, °C / Lowest body temperature without perfusion, °C (Me [Q25; Q75])	35,7 [35,4; 35,7]	35,7 [35,3; 35,7]	>0,05
Минимальное систолическое АД, мм рт. ст. / Lowest systolic BP, mmHg (Me [Q25; Q75])	100,0 [93,0; 106,0]	98,0 [95,0; 105,0]	>0,05
Кровопотеря общая	787,5 [600,0; 850,0]	790,0 [620,0; 850,0]	

Примечание: АД – артериальное давление, ИК – искусственное кровообращение.

Note: BP – blood pressure, CABG – coronary artery bypass grafting, CPB – cardiopulmonary bypass.

Таблица 3. Основные эхокардиографические параметры пациентов, оцененные в предоперационном периоде коронарного шунтирования

Table 3. Main echocardiographic parameters in the preoperative period of patients undergoing CABG

Показатель / Parameter (Me [Q25; Q75])	Группа 1 / Group 1 (n = 30)	Группа 2 / Group 2 (n = 30)	p
ФВ ЛЖ, % / LV EF, %	63,0 [60,0; 67,0]	64,0 [60,0; 66,0]	>0,05
КДО ЛЖ, мл / LV EDV, mL	150,5 [130,0; 173,0]	147,0 [130,0; 180,0]	>0,05
КСО ЛЖ, мл / LV ESV, mL	52,5 [44,0; 74,0]	52,5 [44,0; 70,0]	>0,05
КДР ЛЖ, см / LV EDD, cm	5,5 [5,2; 5,9]	5,5 [5,2; 6,0]	>0,05
КСР ЛЖ, см / LV ESD, cm	3,5 [3,3; 4,1]	3,5 [3,3; 4,0]	>0,05
ЛП, см / LA, cm	4,1 [3,8; 4,4]	4,3 [4,0; 4,5]	>0,05
МЖП, см / IVS, cm	1,1 [1,0; 1,1]	1,1 [1,0; 1,3]	>0,05
ЗСЛЖ, см / LVPW, cm	1,1 [1,0; 1,1]	1,1 [1,0; 1,2]	>0,05

Примечание: ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Note: IVS – interventricular septum, LA – left atrium, LV EDV – left ventricular end-diastolic volume, LV EF – left ventricular ejection fraction, LV EDD – left ventricular end-diastolic dimension, LV ESD – left ventricular end-systolic dimension, LV ESV – left ventricular end-systolic volume, LVPW – left ventricular posterior wall.

выглядела следующим образом: в группе пациентов с включением тренировок увеличились показатели КСР ($p = 0,039$) и КСО ($p = 0,039$) по сравнению с дооперационными на 8,5% и 18% соответственно; в группе контроля отмечалась схожая динамика, однако увеличение размеров полостей ЛЖ оказалось более выраженным: КСР – на 17% ($p = 0,00029$), КСО – на 41% ($p = 0,00028$). Значения диастолических размера и объема не показали значимой динамики, однако отмечено некоторое сокращение КДО после операции по сравнению с таковым до КШ в группе тренировок (147,0 [135,0; 163,0] и 150,5 [130,0; 173,0] мл, соответственно; $p > 0,05$), в то время как в группе без тренировок отмечалась обратная тенденция к увеличению объема ЛЖ после операции по сравнению с исходным (160,0 [130,0; 180,0] и 147,0 [130,0; 180,0] мл, соответственно; $p > 0,05$) (Рис. 1, 2).

Оценка концентрации тропонина I продемонстрировала отсутствие значимых межгрупповых различий по данному показателю как в предоперационном периоде до начала тренировок (в группе с

преабилитацией – 0,31 [0,11; 0,54] нг/мл, в группе контроля – 0,33 [0,13; 0,52] нг/мл, $p > 0,05$), так и после окончания курса тренировок (группа с преабилитацией – 0,34 [0,15; 0,56] нг/мл, группа контроля – 0,35 [0,16; 0,57] нг/мл, $p > 0,05$) и в послеоперационном периоде (группа с преабилитацией – 0,28 [0,11; 0,46] нг/мл, группа контроля – 0,29 [0,12; 0,48] нг/мл, $p > 0,05$). Анализ данного маркера в динамике также продемонстрировал отсутствие значимого изменения его концентрации в периоперационном периоде у пациентов обеих групп. Ограничением исследования в данном случае явилось отсутствие данных о концентрации Тропонина I в раннем послеоперационном периоде. Тем не менее, клиническая и ЭхоКГ картина позволяет говорить об отсутствии значимого повреждения миокарда у изучаемых пациентов.

Уровень основного маркера сердечной недостаточности – NT-proBNP, определенный на предоперационном этапе (1-я точка), превышал нормальные значения данного показателя у пациентов как с преабилитацией (в 2,1 раза), так и без (в 2,3 раза) (Табл. 4).

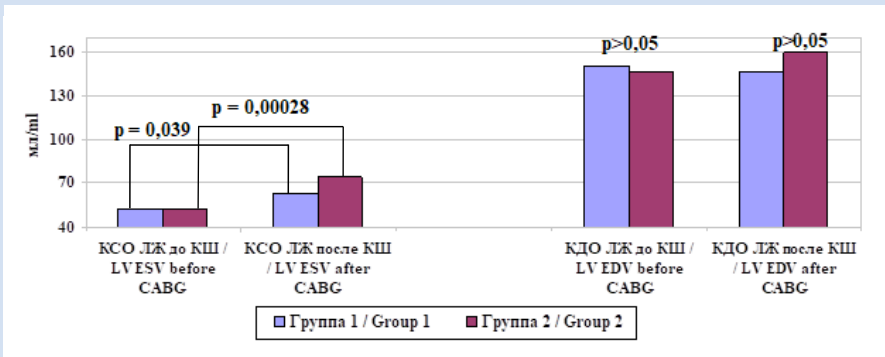


Рисунок 1. Динамика объемов левого желудочка в периоперационном периоде коронарного шунтирования в зависимости от программы преабилитации.

Примечание: КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка.

Figure 1. Left ventricular volumes in the perioperative period of coronary artery bypass grafting, depending on the prehabilitation program.

Note: LV EDV – left ventricular end-diastolic volume; LV ESV – left ventricular end-systolic volume.

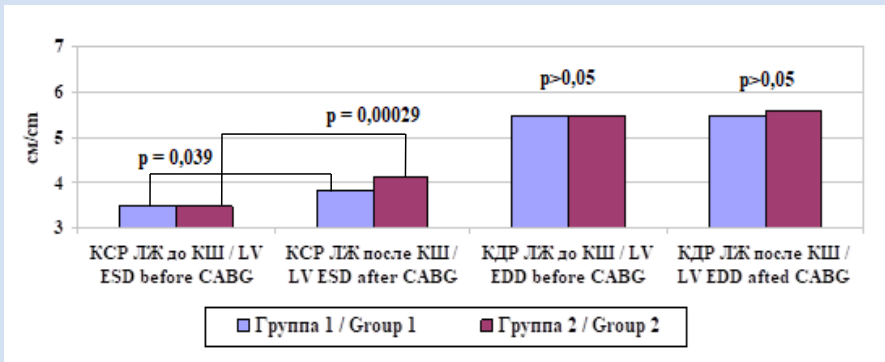


Рисунок 2. Динамика размеров левого желудочка в периоперационном периоде коронарного шунтирования в зависимости от программы преабилитации.

Примечание: КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка.

Figure 2. Left ventricular dimensions in the perioperative period of coronary artery bypass grafting, depending on the prehabilitation program.

Note: LV EDD – left ventricular end-diastolic dimension; LV ESD – left ventricular end-systolic dimension.

При измерении концентрации NT-proBNP у пациентов с преабилитацией после окончания курса тренировок (2-я точка) наблюдалась тенденция к снижению данного параметра, в то время как у лиц без преабилитации через 7 дней (2-я точка) отмечалось его повышение. В послеоперационном периоде (3-я точка) отмечалось превышение нормальных значений как у пациентов с преабилитацией (в 3,6 раза), так и у пациентов без преабилитации (в 4,4 раза). Анализ динамики концентрации NT-proBNP показал, что у всех пациентов, как с преабилитацией, так и без, на 5-7 сутки после КШ наблюдалось увеличение концентрации NT-proBNP. Однако в группе пациентов без использования физических тренировок отмечалось достоверное повышение его концентрации почти на 90% ($p = 0,003$) в послеоперационном периоде КШ по сравнению с дооперационной, в то время как в группе пациентов с тренировками эта динамика оказалась статистически незначимой: процент прироста концентрации составил 72% ($p>0,05$) (Рис. 3).

Обсуждение

Доказано, что любое повышение концентрации маркеров повреждения миокарда в послеоперационном периоде является предиктором неблагоприятных исходов [9]. Основными механизмами, определяющими повреждение кардиомиоцитов при операциях с использованием ИК, являются интраоперационная ишемия и метаболические изменения

в клетке при реперфузии [10]. Важными факторами, потенцирующими развитие периоперационного повреждения миокарда, являются возраст, коморбидная патология, сердечная недостаточность [11, 12]. Таким образом, сама операция КШ, целью которой является восстановление коронарного кровотока, влечет за собой риск миокардиального повреждения и требует комплексного подхода к органопротекции. Проявления систолической дисфункции миокарда в раннем послеоперационном периоде КШ, выявленные в настоящем исследовании, могут быть объяснены феноменом «станнинга», который представляет собой явление постишемической дисфункции миокарда, сохраняющейся, несмотря на проведенную реваскуляризацию [13]. Недостаточно данных об эффекте физических тренировок, применяемых в предоперационном периоде КШ, на параметры ЭхоКГ. В то же время, активно изучаются эти закономерности в послеоперационном периоде. Так, согласно данным одних авторов, не было выявлено изменений размеров и объемов полостей сердца после курса кардиореабилитации. В то же время, было отмечено некоторое увеличение показателя ФВ ЛЖ [14, 15]. По результатам других исследований, у пациентов после КШ на фоне 6-ти недельного курса интервальных тренировок отмечено сокращение размеров ЛЖ и прирост ФВ ЛЖ [16]. По результатам исследования Hassanpour Dehkordi A. с соавторами (2015)

Таблица 4. Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови в зависимости от программы преабилитации

Table 4. Serum levels of NT-proBNP, depending on the prehabilitation program

Показатель / Parameter (Me [Q25; Q75])	Группа 1 / Group 1 (n = 15)	Группа 2 / Group 2 (n = 15)
NT-proBNP, предоперационный этап (1-я точка), пг/мл / NT-proBNP, preoperative period (measurement 1), pg/mL	104,50 [86,35; 118,12] #	115,50 [89,18; 120,31] #
NT-proBNP, предоперационный этап (2-я точка), пг/мл / NT-proBNP, preoperative period (measurement 2), pg/mL	96,90 [75,36; 123,54] #	150,00 [132,54; 171,11] #
NT-proBNP, 5-7 сутки после КШ (3-я точка), пг/мл / NT-proBNP, 5-7 days after CABG (measurement 3), pg/mL	179,20 [105,65; 193,23] #	218,45 [183,14; 231,32] * #

Примечание: * – по сравнению с предоперационным уровнем, $p<0,005$; # – по сравнению с нормальными значениями, $p<0,005$.
Note: * – with respect to the preoperative values, $p<0.005$; # – with respect to the reference range, $p<0.005$.

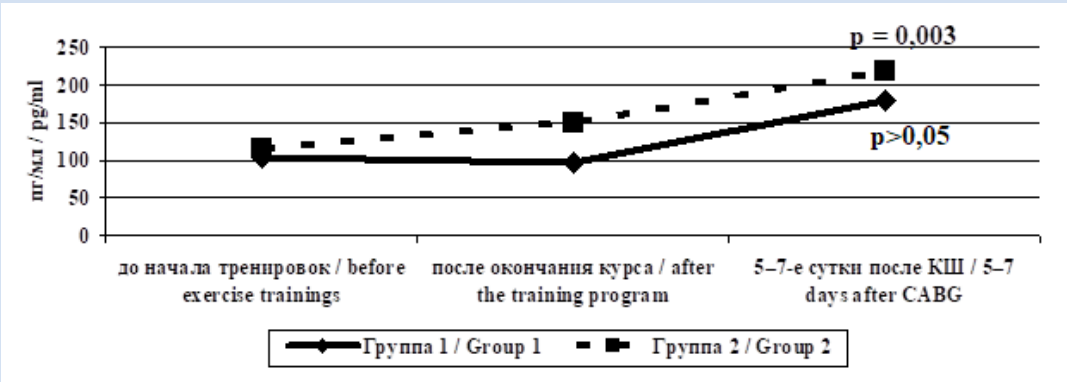


Рисунок 3. Динамика концентрации NT-proBNP в сыворотке крови в зависимости от программы преабилитации

Примечание: КШ – коронарное шунтирование.

Figure 3. Serum levels of NT-proBNP depending on the prehabilitation program

Note: CABG – coronary artery bypass grafting.

у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ на фоне 24-недельного курса тренировок низкой интенсивности наблюдалось сокращение размеров и объемов ЛЖ и прирост ФВ ЛЖ [17].

Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с данными литературы. Отмечено, что короткий курс физических тренировок в предоперационном периоде КШ способствует менее выраженному снижению сократительной способности миокарда ЛЖ после операции. Кроме того, на фоне активной программы преабилитации наблюдается менее выраженное увеличение объема полости ЛЖ в послеоперационном периоде.

Полученные результаты функциональных методов исследования подтверждаются динамикой биомаркеров ремоделирования миокарда. Обнаруженная тенденция к снижению концентрации NT-proBNP на фоне физической нагрузки согласуется с ранее проведенными исследованиями других авторов. Так было показано, что у больных с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ динамические и статико-динамические физические нагрузки способствуют снижению NT-proBNP на 35,79% ($p < 0,0001$) и 26,62% ($p = 0,0008$) [18]. Более того, повышение концентрации NT-proBNP во время физической нагрузки может свидетельствовать о снижении толерантности к ней [19]. При этом значительное повышение уровня данного показателя может быть обусловлено субклиническим некрозом кардиомиоцитов в результате воздействия нагрузки [20].

Одной из причин повышения NT-proBNP в послеоперационном периоде может быть ишемия/гипоксия миокарда, определяемая особенностями проведения КШ в условиях ИК. Показано, что острая ишемия/реперфузия миокарда вызывает усиление экспрессии мРНК BNP в желудочках сердца [21]. Ramos L.W. с соавт. (2009) выявили повышение уровня мРНК BNP в области ишемической реперфузии по сравнению с неишемической областью изолированного сердца крысы независимо от изменений диастолического объема полости желудочка [22]. Выдвигается гипотеза о том, что повышение экспрессии BNP в ишемизированном миокарде можно рассматривать как компенсаторный защитный механизм неповрежденных жизнеспособных кардиомиоцитов. Так, экспериментальные исследования продемонстрировали, что периоперационное введение экзогенного BNP при коронарной окклюзии защищает сердце от повреждения, вызванного ишемией-реперфузией посредством активации cGMP/PKG-зависимого механизма, отвечающего за открытие внутриклеточных K-АТФ-каналов [23]. L. Breivik с соавт. (2015) показали, что прерывистое трехкратное воздействие BNP на сердце в течение 30 сек. при ранней реперфузии в режиме, подобном посткондиционированию, способствует уменьшению зоны инфаркта в изолированных сердцах крыс. При этом эффект кардиопротекции отменялся при ингибировании классических

RISK-киназ: фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) с вортманнином, протеинкиназы В альфа (Akt) с SH-6 и рибосомальной протеинкиназы S6 бета-1 (p70s6k) с рапамицином, а также неселективным ингибитором рецепторов BNP изатином [24]. В то же время, результаты клинических исследований не дают подтверждающих аргументов экспериментальной гипотезе. Так, в работе Усольцевой Е.Н. не было обнаружено корреляционной связи между содержанием в плазме крови NT-proBNP на 10-14 сутки у пациентов с ИМ с одной стороны, и максимальными (пиковыми) значениями MB-КФК ($r = 0,10$, $p = 0,17$) и общей КФК ($r = 0,09$, $p = 0,26$), оцененных в остром периоде заболевания, с другой. Автор полагает, что площадь некроза не является главным фактором, определяющим повышение уровня NT-proBNP в плазме крови, сохраняющееся на 10–14-е сутки заболевания. В этом же исследовании не получено достоверных различий и в уровне NT-proBNP в зависимости от сроков реперфузии [25].

Таким образом, хотя нельзя однозначно утверждать, что повреждения, вызываемые ишемией-реперфузией в проведенных исследованиях сопоставимы с интраоперационными реперфузионными повреждениями миокарда во время оперативного вмешательства в условиях ИК, можно предположить наличие аналогичного механизма защиты от данных повреждений. Исходя из этого предположения, наблюдаемое повышение уровня NT-proBNP у кардиохирургических пациентов, вероятно, может свидетельствовать об активации кардиопротективного механизма, направленного на нивелирование повреждающих факторов при проведении операции КШ.

На основании полученных результатов, согласно которым в послеоперационном периоде отмечалось повышение уровней NT-proBNP у пациентов без преабилитации на фоне стабильного содержания тропонина I, можно предположить, что NT-proBNP является более «ранним» маркером повреждения миокарда по сравнению с тропонином I, отражающим необратимые изменения миокарда. Однако также не следует забывать об ограничении данного исследования, а именно, что 3-я точка определения данных биомаркеров была проведена на 5–7-е сутки после КШ с ИК, что могло привести к нормализации уровня тропонина I за данный период времени. В большей степени повышение NT-proBNP в послеоперационном периоде, вероятно, можно рассматривать в качестве компенсаторного защитного механизма неповрежденных жизнеспособных кардиомиоцитов в ответ на повреждающее воздействие оперативного вмешательства при выполнении КШ в условиях ИК.

Заключение

Результаты проведенного анализа демонстрируют отсутствие значимых лабораторных признаков повреждения миокарда у пациентов с включением физических тренировок в программу преабилитации

и без таковых в периоперационном периоде, что говорит о безопасности использования тренировок высокой интенсивности при подготовке пациентов со стабильной ИБС к операции КШ. Данные, полученные при анализе параметров ЭХОКГ, свидетельствуют в пользу активного подхода к предоперационной подготовке пациентов к КШ с позиции оптимизации линейных и объемных размеров камер сердца. В то же время, полученная динамика снижения концентрации NT-proBNP после окончания курса тренировок с последующим нарастанием в послеоперационном периоде может свидетельствовать об активации кардиопротективного механизма, направленного на нивелирование повреждающих факторов при выполнении реваскуляризации миокарда в условиях ИК.

Информация об авторах

Аргунова Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории реабилитации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Белик Екатерина Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Моськин Евгений Геннадьевич, очный аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доцент кафедры медицинской биохимии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Российская Федерация;

Помешкина Светлана Александровна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией реабилитации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Барбараш Ольга Леонидовна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Вклад авторов в статью

АЮА – анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

БЕВ – анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

Конфликт интересов

Ю.А. Аргунова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Белик заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Г. Моськин заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Груздева входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ. С.А. Помешкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук МК-4922.2018.7.

Author Information Form

Argunova Yuliya A., PhD, researcher at the Rehabilitation Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Belik Ekaterina V., research assistant at the Laboratory for Homeostasis Research, Department of Cardiovascular Diseases Diagnosis, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Moskin Eugeniy G., PhD student, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Gruzdeva Olga V., PhD, Head of the Laboratory for Homeostasis Research, Department of Cardiovascular Diseases Diagnosis, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Medical Biochemistry, Federal State Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation;

Pomeshkina Svetlana A., PhD, Head of the Rehabilitation Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Barbarash Olga L., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

Author Contribution Statement

AYuA – data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

BEV – data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

МЕГ – анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ГОВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ПСА – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

БОЛ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, внесение корректив, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

MEG – data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

GOV – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

PSA – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

BOL – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scheede-Bergdahl C., Minnella E.M., Carli F. Multi-modal prehabilitation: addressing the why, when, what, how, who and where next? *Anaesthesia*. 2019; 74 (S1): 20-26. doi: 10.1111/anae.14505.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019; 40(3): 237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
3. Ben-Yehuda O, Chen S, Redfors B, McAndrew T, Crowley A, Kosmidou I, Kandzari DE, Puskas JD, Morice MC, Taggart DP, Leon MB, Lembo NJ, Brown WM, Simonton CA, Dressler O, Kappetein AP, Sabik JF, Serruys PW, Stone GW. Impact of large periprocedural myocardial infarction on mortality after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting for left main disease: an analysis from the EXCEL trial. *Eur Heart J*. 2019; 40(24): 1930-1941. doi: 10.1093/eurheartj/ehz113.
4. Dhingra R, Vasan RS. Biomarkers in cardiovascular disease: Statistical assessment and section on key novel heart failure biomarkers. *Trends Cardiovasc Med*. 2017; 27(2): 123-133. doi: 10.1016/j.tcm.2016.07.005.
5. Аргунова Ю.А., Короткевич А.А., Помешкина С.А., Коков А.Н., Иноземцева А.А., Барбараш О.Л. Эффективность физических тренировок как метода кардиопротекции у пациентов перед коронарным шунтированием. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (6): 159-165. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-159-165.
6. Аргунова Ю.А., Помешкина С.А., Иноземцева А.А., Моськин Е.Г., Барбараш О.Л. Клиническая эффективность преабилитации у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (4S): 15-23. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-15-23
7. Полтавская М.Г., Мкртумян Э.А., Свет А.В., Далецкий А.А., Новикова Н.А., Гиляров М.Ю. Нагрузочные пробы с газовым анализом: пособие для врачей общей практики. М: Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, 2009, 40 с.
8. Ferguson B. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed. 2014. The Journal of the Canadian Chiropractic Association 2014; 58(3): 328.
9. Devereaux PJ, Biccari BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2017; 317(16): 1642-1651. doi: 10.1001/jama.2017.4360.
10. Alam SR, Stirrat C, Spath N, Zamvar V, Pessotto R, Dweck MR, Moore C, Semple S, El-Medany A, Manoharan D, Mills NL, Shah A, Mirsadraee S, Newby DE, Henriksen PA. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2017; 12(1): 115. doi:10.1186/s13019-017-0681-6.
11. Momeni M, De Hert S. New advances in perioperative cardioprotection. *F1000Res*. 2019; 8. pii: F1000 Faculty Rev-538. doi:10.12688/f1000research.17184.1.
12. Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I. Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(1): 89-99. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.086.
13. Punjabi PP, Valuckiene Z, Nihoyannopoulos P. *Essentials of Operative Cardiac Surgery*. Springer International Publishing; 2015. p. 1-53.
14. Sadeghi M, Garakyaraghi M, Khosravi M, Taghavi M, Sarrafzadegan N, Roohafza H. The impacts of cardiac rehabilitation program on echocardiographic parameters in coronary artery disease patients with left ventricular dysfunction. *Cardiol Res Pract*. 2013; 2013:201713. doi: 10.1155/2013/201713.
15. Saiari A, Kashef M, Adel MH, Rajabie H. The Effect of Various Cardiac Rehabilitation Programs on Cardiac Dimensions of Post-CABG Patients, Jentashapir J Health Res. 2017; 8(2): e59997. doi: 10.5812/jjhr.59997.
16. Ghardashi-Afousi A, Holisaz MT, Shirvani H, Pishgoo B. The effects of low-volume high-intensity interval versus moderate intensity continuous training on heart rate variability, and hemodynamic and echocardiography indices in men after coronary artery bypass grafting: A randomized clinical trial study. *ARYA Atheroscler*. 2018; 14(6): 260-271. doi: 10.22122/arya.v14i6.1781.
17. Hassanpour Dehkordi A, Khaledi Far A. Effect of exercise training on the quality of life and echocardiography parameter of systolic function in patients with chronic heart failure: a randomized trial. *Asian J Sports Med*. 2015; 6(1): e22643. doi:10.5812/asjrm.22643.
18. Корещая А.Ю. Динамические и статико-динамические физические нагрузки у пациентов с ХСН и сохранной фракцией выброса. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; 4: 98-103.
19. Kruger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 718-722.
20. Ohba H, Takada H, Musha H, Nagashima J, Mori N, Awaya T, Omiya K, Murayama M Effects of prolonged strenuous exercise on plasma levels of atrial natriuretic peptide in healthy men. *Am Heart J*. 2001; 141(5): 751-758. doi: 10.1067/mhj.2001.114371
21. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M, et al. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(10): 1988-1995. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.057
22. Ramos LW, Murad N, Goto E, Antonio EL, Silva Jr. JA, Tucci PF, et al. Ischemia/reperfusion is an independent trigger for increasing myocardial content of mRNA B-type natriuretic peptide. *Heart Vessels*. 2009; 24(6): 454-459. doi: 10.1007/s00380-009-1148-z.
23. Wu B, Jiang H, Lin R, Cui B, Wen H, Lu Z. Pretreatment with B-type natriuretic peptide protects the heart from ischemia-reperfusion injury by inhibiting myocardial apoptosis. *Toxiko J Exp Med*. 2009; 219(2): 107-114. doi: 10.1620/tjem.219.107
24. Breivik L, Jensen A, Guvåg S, Aarnes EK, Aspevik A, Helgeland E, Hovland S, Brattelid T, Jonassen AK. B-type natriuretic peptide expression and cardioprotection is regulated by Akt-dependent signaling at early reperfusion. *Peptides*. 2015; 66: 43-50. doi: 10.1016/j.peptides.2015.01.011.
25. Усольцева Е.Н. Роль N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида в оценке прогноза развития сердечно-сосудистых событий при инфаркте миокарда. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Кемерово; 2011.

REFERENCES

1. Scheede-Bergdahl C, Minnella EM, Carli F. Multi-modal prehabilitation: addressing the why, when, what, how, who and where next? *Anaesthesia*. 2019; 74 (S 1): 20-26. doi: 10.1111/anae.14505.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019; 40(3): 237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
3. Ben-Yehuda O, Chen S, Redfors B, McAndrew T, Crowley A, Kosmidou I, Kandzari DE, Puskas JD, Morice MC, Taggart DP, Leon MB, Lembo NJ, Brown WM, Simonton CA, Dressler O, Kappetein AP, Sabik JF, Serruys PW, Stone GW. Impact of large periprocedural myocardial infarction on mortality after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting for left main disease: an analysis from the EXCEL trial. *Eur Heart J*. 2019; 40(24): 1930-1941. doi: 10.1093/eurheartj/ehz113.
4. Dhingra R, Vasan RS. Biomarkers in cardiovascular disease: Statistical assessment and section on key novel heart failure biomarkers. *Trends Cardiovasc Med*. 2017; 27(2): 123-133. doi: 10.1016/j.tcm.2016.07.005.
5. Argunova YA, Korotkevich AA, Pomeschkina SA, Kokov AN, Inozemtseva AA, Barbarash OL. Efficacy of physical trainings as cardioprotection method for coronary bypass surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (6): 159-165. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-159-165.
6. Argunova YA, Pomeschkina SA, Inozemtseva AA, Moskin EG, Barbarash OL. Clinical efficiency of prehabilitation program in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7(4S): 15-23. (In Russian.) doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-15-23.
7. Poltavskaja MG, Mkrtumjan JeA, Svet AV, Doletskiyy AA, Novikova NA, Gilyarov MU. Nagruzochnye proby s gazovym analizom: posobie dlja vrachej obshhej praktiki. M: Moskovskaja medicinskaja akademija imeni I.M. Sechenova, 2009. 40 p. (In Russian).
8. Ferguson B. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed. 2014. The Journal of the Canadian Chiropractic Association 2014; 58(3): 328.
9. Devereaux PJ, Biccari BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2017; 317(16): 1642-1651. doi: 10.1001/jama.2017.4360.
10. Alam SR, Stirrat C, Spath N, Zamvar V, Pessotto R, Dweck MR, Moore C, Semple S, El-Medany A, Manoharan D, Mills NL, Shah A, Mirsadraee S, Newby DE, Henriksen PA. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2017; 12(1): 115. doi:10.1186/s13019-017-0681-6.
11. Momeni M, De Hert S. New advances in perioperative cardioprotection. *F1000Res*. 2019; 8. pii: F1000 Faculty Rev-538. doi:10.12688/f1000research.17184.1.
12. Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I. Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(1): 89-99. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.086.
13. Punjabi PP, Valuckiene Z, Nihoyannopoulos P. *Essentials of Operative Cardiac Surgery*. Springer International Publishing; 2015. p. 1-53.
14. Sadeghi M, Garakyaraghi M, Khosravi M, Taghavi M, Sarrafzadegan N, Roohafza H. The impacts of cardiac rehabilitation program on echocardiographic parameters in coronary artery disease patients with left ventricular dysfunction. *Cardiol Res Pract*. 2013; 2013:201713. doi: 10.1155/2013/201713.
15. Saiiari A, Kashaf M, Adel M H, Rajabie H. The Effect of Various Cardiac Rehabilitation Programs on Cardiac Dimensions of Post-CABG Patients, Jentashapir J Health Res. 2017; 8(2): e59997. doi: 10.5812/jjhr.59997.
16. Ghardashi-Afousi A, Holisaz MT, Shirvani H, Pishgoo B. The effects of low-volume high-intensity interval versus moderate intensity continuous training on heart rate variability, and hemodynamic and echocardiography indices in men after coronary artery bypass grafting: A randomized clinical trial study. *ARYA Atheroscler*. 2018; 14(6): 260-271. doi: 10.22122/arya.v14i6.1781.
17. Hassanpour Dehkordi A, Khaledi Far A. Effect of exercise training on the quality of life and echocardiography parameter of systolic function in patients with chronic heart failure: a randomized trial. *Asian J Sports Med*. 2015; 6(1): e22643. doi:10.5812/asjrm.22643.
18. Koreckaja AJu. Dinamicheskie i statiko-dinamicheskie fizicheskie nagruzki u pacientov s HSN i sohrannoju frakciej vybroso. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2009; 4: 98-103. (In Russian).
19. Kruger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 718-722.
20. Ohba H, Takada H, Musha H, Nagashima J, Mori N, Awaya T, Omiya K, Murayama M Effects of prolonged strenuous exercise on plasma levels of atrial natriuretic peptide in healthy men. *Am Heart J*. 2001; 141(5): 751-758. doi: 10.1067/mhj.2001.114371
21. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M, et al. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(10): 1988-1995. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.057
22. Ramos LW, Murad N, Goto E, Antonio EL, Silva Jr. JA, Tucci PF, et al. Ischemia/reperfusion is an independent trigger for increasing myocardial content of mRNA B-type natriuretic peptide. *Heart Vessels*. 2009; 24(6): 454-459. doi: 10.1007/s00380-009-1148-z.
23. Wu B, Jiang H, Lin R, Cui B, Wen H, Lu Z. Pretreatment with B-type natriuretic peptide protects the heart from ischemia-reperfusion injury by inhibiting myocardial apoptosis. *Toxoky J Exp Med*. 2009; 219(2): 107-114. doi: 10.1620/tjem.219.107
24. Breivik L, Jensen A, Guvåg S, Aarnes EK, Aspevik A, Helgeland E, Hovland S, Brattelid T, Jonassen AK. B-type natriuretic peptide expression and cardioprotection is regulated by Akt-dependent signaling at early reperfusion. *Peptides*. 2015; 66: 43-50. doi: 10.1016/j.peptides.2015.01.011.
25. Usol'ceva EN. Rol' N-terminal'nogo fragmenta mozgovogo natrijoreticheskogo peptida v ocenke prognoza razvitiya serdechno-sosudistyh sobytij pri infarkte miokarda. [dissertation] Kemerovo; 2011. (In Russian).

Для цитирования: Ю.А. Аргунова, Е.В. Белик, Е.Г. Моськин, О.В. Груздева, С.А. Помешкина, О.Л. Барбараши. Динамика маркеров повреждения миокарда в периоперационном периоде коронарного шунтирования в зависимости от программы преабилитации. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (4): 82-92. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-82-92

To cite: Yu.A. Argunova, E.V. Belik, E.G. Moskin, O.V. Gruzdeva, S.A. Pomeschkina, O.L. Barbarash. Markers of perioperative myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting depending on the prehabilitation program. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (4): 82-92. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-82-92



УДК 616.122: 616-005.8:616.12-009.3:616.12.089

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-93-102

МЕСТО КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ «РУБЦОВЫХ» ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИКАРДИЙ

С.Е. Мамчур ✉, Т.Ю. Чичкова, Е.А. Хоменко, М.П. Романова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы являются основой профилактики у больных «рубцовыми» желудочковыми тахикардиями с высоким риском развития внезапной сердечной смерти из-за того, что это – единственный метод, который доказанно уменьшает смертность;
- Несмотря на это, существует проблема снижения качества жизни из-за частых шоковых разрядов дефибрилляторов, как адекватных, так и неадекватных;
- В связи с вышесказанным место катетерной аблации в лечении данной категории пациентов неуклонно растет;
- С технической точки зрения существует два подхода к аблации «рубцовых желудочковых тахикардий: электрофизиологический и субстратный – позволяющие выполнить аблацию практически у любых пациентов без ограничений;
- В настоящее время закончено четыре крупных исследования по оценке эффективности катетерной аблации «рубцовых» желудочковых тахикардий, еще семь – продолжаются;
- Результаты проведенных исследований свидетельствуют о преимуществах катетерной аблации перед консервативной тактикой лечения.

Резюме

В обзорной статье уделено внимание месту катетерной аблации в лечении желудочковых тахикардий, ассоциированных с заболеваниями, сопровождающимися фиброзом миокарда. Определена общая лечебная стратегия при данной патологии, указывается на то, что в данной стратегии основным направлением по первичной и вторичной профилактике риска внезапной сердечной смерти является имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов. Описаны основные проблемы, связанные с электроимпульсной терапией, в частности снижение качества жизни пациентов. Определена роль катетерной радиочастотной аблации как основного метода лечения пациентов, находящихся в состоянии электрического шторма или испытывающих психологический дискомфорт в связи с частыми болезненными срабатываниями дефибрилляторов. Освещаются вопросы, касающиеся технических и тактических трудностей применения катетерной аблации, рассматриваются результаты недавно проведенных крупных клинических исследований, касающихся изучения ее эффективности и безопасности, в том числе в сравнении с другими лечебными стратегиями.

Ключевые слова

Катетерная аблация • Желудочковая тахикардия • Внезапная сердечная смерть • Ишемическая болезнь сердца • Болезнь Чагаса • Постмиокардитический кардиосклероз • Аритмогенная кардиопатия/дисплазия правого желудочка

Поступила в редакцию: 29.07.19; поступила после доработки: 23.08.19; принята к печати: 15.09.19

ROLE OF CATHETER ABLATION IN THE TREATMENT OF SCAR-RELATED VENTRICULAR TACHYCARDIA

S.E. Mamchur ✉, T.Y. Chichkova, E.A. Khomenko, M.P. Romanova

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- Implantable cardioverter-defibrillators has been the primary intervention for preventing sudden cardiac death in high-risk patients with scar-related ventricular tachycardias, since it is the only option

Для корреспонденции: Мамчур Сергей Евгеньевич, e-mail: mamchse@kemcardio.ru, тел. +7 (913) 298-5516; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Corresponding author: Mamchur Sergei E., e-mail: mamchse@kemcardio.ru, phone +7 (927) 770-25-87; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

that has been proven to reduce mortality;

- Poor quality of life due to frequent ICD shocks, both adequate and inadequate;
- Role of catheter ablation in the treatment of this group of patients is steadily growing;
- There are two approaches to ablating scar-related ventricular tachycardia: electrophysiological and substrate – allowing to perform ablation in almost any patients without limitations;
- Four major studies have been completed to assess the effectiveness of catheter ablation for treating scar-related ventricular tachycardia, and seven ones are ongoing;
- The advantages of catheter ablation over conservative treatment management have been emphasized.

Abstract

The article focuses on the role of catheter ablation in the treatment of ventricular tachycardias associated with myocardial fibrosis. The optimal treatment strategy has been determined. Particular attention is given to the implantation of cardioverter-defibrillators used for the primary and secondary prevention of sudden cardiac death. Poor quality of life and other main problems generally caused by the electropulse therapy are described. The role of catheter radiofrequency ablation has been determined as the main method for treating patients experiencing electrical storm or psychological discomfort due to frequent painful defibrillations. In addition, the article covers issues related to the technical and tactical difficulties of performing catheter ablation, and studies the results of recent large-scale clinical research concerning the analysis of its efficiency and safety, including comparison with other treatment strategies.

Keywords

Catheter ablation • Ventricular tachycardia • Sudden cardiac death • Coronary artery disease • Chagas disease • Postmyocarditis cardiosclerosis • Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia

Received: 29.07.19; received in revised form: 23.08.19; accepted: 15.09.19

Список сокращений

АДПЖ – аритмогенная дисплазия правого желудочка	ЛЖ – левый желудочек
ВСС – внезапная сердечная смерть	ПЖ – правый желудочек
ЖТ – желудочковая тахикардия	РЧА – радиочастотная абляция
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	

«Рубцовые» (scar-related) желудочковые тахикардии (ЖТ) – необщепринятый в Российской Федерации, но принятый в Европе и США, собирательный термин, включающий в себя все ЖТ, морфологическим субстратом которых являются участки фиброза миокарда, а точнее зоны жизнеспособного миокарда внутри рубцов с замедленным проведением [1, 2]. Сюда относят постинфарктный кардиосклероз (наиболее частая причина реципрокных ЖТ), включая аневризму левого желудочка (ЛЖ), постмиокардитический кардиосклероз, дилатационную кардиомиопатию, аритмогенную кардиопатию/дисплазию правого желудочка (АДПЖ), болезнь Чагаса.

Наиболее значимым последствием рубцовых ЖТ, в отличие от идиопатических, является внезапная сердечная смерть (ВСС), которая составляет 50% смертности от кардиологических причин [3]. Частота ВСС в Европе – 500 000 случаев ежегодно [4]. Несмотря на постоянное уменьшение смертности от кардиологических причин, доля ВСС остается неизменной [5]. С одной стороны, это наводит на мысль о том, что малосимптомные и медленные желудочковые тахикардии должны беспокоить нас

в гораздо меньшей степени, чем гемодинамически значимые. Однако не стоит забывать и о существенном снижении качества жизни, к которому могут приводить такие аритмии, а также о риске развития желудочковой дисфункции [6].

Действующими в настоящий момент рекомендациями по лечению желудочковых тахикардий и профилактике ВСС являются европейские рекомендации 2015 г. [7] и американские – 2017-го [8].

Российскими аритмологами за 2018 г. было выпущено две рекомендации по профилактике ВСС [9, 10], еще одна – в 2019 [11], и одна готовится к выходу. Это свидетельствует о том, что предмет дискуссии является в высокой степени актуальным, но, по-видимому, в России пока нет единого устоявшегося мнения о тактике ведения таких пациентов. Тем не менее, существует сложившаяся в большинстве российских клиник практика лечения «рубцовых» ЖТ, которая в целом соответствует принятой в Европе.

В отличие от идиопатических желудочковых тахикардий, у этих пациентов первичная или вторичная профилактика ВСС с помощью дефибрилляторов (ИКД) стоит на первом месте, а прочие методы

лечения – в качестве второй линии. Проще говоря, всем пациентам с постинфарктной дисфункцией ЛЖ в сочетании с ЖТ целесообразна имплантация дефибриллятора, и лишь в случае его частых срабатываний выполняется катетерная абляция [12].

ИКД являются основой профилактики у пациентов с высоким риском развития ВСС из-за того, что это – единственный метод, который доказанно уменьшает смертность. В основу концепции профилактики ВСС легли результаты многочисленных контролируемых исследований, в частности MADIT-2 и MADIT-CRT, которые продемонстрировали значимое уменьшение риска ВСС у больных структурной патологией сердца, которым имплантировались дефибрилляторы в сравнении с группами консервативной терапии [13, 14]. Другие варианты лечения включают антиаритмические препараты, которые обладают токсическими свойствами и ограниченной эффективностью, а также катетерную абляцию. В последние годы методы и стратегии абляции значительно улучшились, что привело к быстрому расширению показаний к ее использованию. Но помимо этого факта, в данных исследования были определены факторы высокого риска ВСС для определения пациентов, которым показана первичная профилактика, среди которых главным является миокардиальная дисфункция. Помимо исследования MADIT-II, позднее было проведено множество других исследований (AVID, SCD-HeFT, COMPANION и пр.), подтвердивших тот факт, что ИКД значимо снижают как общую смертность, так и аритмогенную [15–17].

Казалось бы, при помощи ИКД проблема во многом решена. Однако, во-первых, хоть ИКД и снижают риск ВСС, но не так драматически, как это может показаться на первый взгляд. Кроме того, существует такая проблема, как снижение качества жизни, – как из-за адекватных, так и из-за неадекватных шоков. По данным наиболее крупных исследований о доле пациентов, испытывающих шоковые разряды, если сложить все адекватные и неадекватные шоки, их количество колеблется от 28 до 78% [13, 18–20].

Результаты проведенного 4 года назад исследования по эффективности новых алгоритмов кардиовертеров, направленных на устранение неадекватных разрядов свидетельствуют, что даже при использовании интеллектуальных систем последних поколений, количество неадекватных шоков составляет около 6% [21]. Даже при адекватной работе аппарата шоки большинством пациентов воспринимаются как весьма болезненное событие. И почти все они в той или иной мере страдают из-за тревожно-фобических состояний на фоне ожидания шоков [22]. Таким образом, уменьшая риск ВСС, дефибрилляторы существенно ухудшают качество жизни пациентов, особенно при частых сра-

батываниях. Поэтому при постинфарктных ЖТ все чаще применяется катетерная абляция.

Успешная радиочастотная абляция (РЧА) может стать жизнеспасающей у пациентов с устойчивой ЖТ и существенно улучшить качество жизни, особенно при частых срабатываниях ИКД [23]. В то же время, модификация «рубцовой» петли риентри урежает или полностью устраняет клинически значимые эпизоды ЖТ и, следовательно, снижает частоту срабатываний ИКД, а по некоторым данным улучшает выживаемость [24].

Существует два принципиальных подхода к картированию рубцовых тахикардий: электрофизиологический и субстратный [25, 26]. Первый основан на идентификации всех компонентов петли риентри и предполагает необходимость вхождения в цикл тахикардии или entrainment. Поэтому электрофизиологический подход выполним только при гемодинамически незначимой тахикардии, либо при картировании на фоне параллельного ЭКМО. Мишенью для абляции при этом подходе является истмус, то есть облигатный компонент петли риентри, состоящий из жизнеспособного миокарда внутри рубца, обладающий медленнопроводящими свойствами.

Одной из проблем при картировании рубцовых ЖТ является то, что петель риентри, как правило, существует не одна, а несколько. Электрофизиологическое картирование каждой из петель бывает весьма затратным по времени. Не всегда при помощи амплитудного картирования удастся найти истмус, который может быть толщиной в миллиметр [27]. Это требует построения высокодетализированной амплитудной карты левого желудочка [28]. По мнению многих исследователей, это приводит к существенному увеличению длительности процедуры и времени флюороскопии, а вхождение в цикл тахикардии не всегда выполнимо из-за нестабильности гемодинамики [29].

Поэтому во многих случаях, используется субстратный подход, который заключается в поиске и устранении участков миокарда, обладающих свойствами медленнопроводящих структур. Это выполняется на синусовом ритме, поэтому применимо при гемодинамически нестабильных тахикардиях. В основном картируются и устраняются области поздних и фрагментированных потенциалов [30]. Подходы к абляции могут включать в себя не только устранение электрофизиологических истмусов, но и РЧА по периметру рубца, создание линейных повреждений внутри рубца, либо между рубцом и каким-либо анатомическим фиброзным образованием, например кольцом митрального клапана.

Необходимость эпикардиальной абляции возникает при неэффективности эндокардиального подхода. При ишемической кардиопатии рубцы располагаются преимущественно субэндокардиально,

а при болезни Чагаса характерной особенностью является то, что с эпикардальной стороны площадь рубца обычно значительно превышает таковую со стороны субэндокарда [31].

Перипроцедуральная летальность от сердечных причин составляет от 1 до 2,7%, риск больших осложнений, включая инсульт, транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, перфорацию ЛЖ и АВ блокаду – 5–8% [23]. Частота этих осложнений ассоциируется с длительностью процедуры и нахождения инструмента в левом желудочке. В этой связи в последнее время все чаще используется интеграция внутрисердечной эхокардиографии с нефлюороскопической навигацией, что имеет ряд существенных преимуществ перед традиционными картирующими методиками.

Амплитудное картирование основано на анализе электрограмм и дает относительно корректный ответ на вопрос о жизнеспособности миокарда в зонах, находящихся на периферии рубца. Его главным недостатком является занижение размеров рубца, выявляемое практически всегда. Ультразвуковое картирование позволяет *ad oculus* обозначить границы рубца, определяемого как гиперэхогенная и/или акинетичная зона. Причиной такого занижения является то, что постинфарктные рубцы редко бывают трансмуральными, а чаще всего – субэндокардиальными или интрамуральными. Поэтому в типичной ситуации имеется слой жизнеспособного миокарда, нередко на всем протяжении рубца. Это приводит к тому, что при традиционном способе картирования в этой зоне будет определяться значимый по амплитуде сигнал, ошибочно интерпретируемый как здоровый или переходный миокард [32]. Следует также отметить такое свойство ультразвукового картирования как возможность построения трехмерных карт анатомических структур, которые не могут быть визуализированы при помощи флюороскопии или электромагнитного картирования, например папиллярных мышц, тромбов и клапанов [33].

К настоящему моменту закончено 4 клинических исследования, касающихся нефармакологических методов лечения ЖТ и катетерной абляции в частности [34–37]. Основные данные, касающиеся этого вопроса, мы получили в исследованиях V-TACH и SMASH-VT [34, 35]. Семь исследований, в основном касающихся абляции рубцовых ЖТ, продолжаются (PARTITA, INTERVENE, BERLIN VT, PREVENT VT, RESCUE-VT, RESET-VT, Stellate Ganglion Resection), пять досрочно прекращены (VeTAMed, ASPIRE, STAR-VT, CEASE-VT, AVATAR, ABLATION 4 ICD). В основном данные законченных исследований говорят о том, что абляция, положительным образом влияя на качество жизни пациентов через меньшее количество шоков и электрических штормов, не слишком улучшает

выживаемость. Тем не менее, в вопросах абляции рубцовых ЖТ остается множество незакрытых частных вопросов.

Наиболее мощное клиническое исследование – VANISH – многоцентровое рандомизированное контролируемое сравнение катетерной абляции ЖТ с усилением антиаритмической терапии [37]. В него были включены больные ишемической кардиопатией с имплантированными дефибрилляторами, страдающие ЖТ, несмотря на консервативную терапию. 259 пациентов в 22 центрах были рандомизированы на две группы: в группе катетерной абляции оказалось 132 пациента, в группе усиления терапии – 127. Группы были сопоставимы по всем клиническим показателям. Средняя продолжительность наблюдения составила 28 месяцев. В группе абляции пациенты продолжали принимать ранее назначенную терапию. В группе усиления терапии в том случае, если ранее не был назначен амиодарон, он назначался. В том случае, если дозировка ранее назначенного амиодарона была менее 300 мг в сутки, она увеличивалась до этой дозы. Если ранее назначенная доза амиодарона уже составляла 300 мг в сутки или более, к терапии добавлялся мексилетин. Первичная конечная точка была комбинированной: смерть, электрический шторм, то есть три и более эпизодов ЖТ в сутки, или адекватное срабатывание ИКД.

Все пациенты в группе усиления терапии смогли получать назначенное лечение. Из 132 пациентов группы абляции только 129 подверглись процедуре. У одного произошла ВСС до ее выполнения, один умер от сепсиса и один выбыл из исследования через 3 дня после рандомизации. Из оставшихся четверо выбыли из исследования до достижения первичной конечной точки, в том числе трем из них была выполнена трансплантация сердца. Из 127 пациентов группы усиления терапии четверо выбыли до момента наступления конечной точки, в том числе один пациент, которому была выполнена трансплантация. Первичная конечная точка наступила у 59% пациентов в группе абляции и у 69% в группе усиления терапии. При этом различия были статистически значимыми. При исследовании в подгруппах выяснилось, что по 27% пациентов умерли в течение периода наблюдения, и по этому признаку различий не было. Статистически значимо группы различались лишь по количеству эпизодов медленной устойчивой ЖТ.

При анализе подгрупп выяснилось, что абляция статистически значимо повлияла на наступление первичной конечной точки только у тех пациентов, которым в начале исследования был назначен амиодарон, как в высокой, так и в низкой дозе. У тех же пациентов, которые в начале исследования принимали другой препарат (в основном соталол), абляция не повлияла на наступление первичной

конечной точки. При этом по смертности не было различий между группами.

Что касается побочных эффектов, в группе усиления терапии наблюдалось 3 смерти от токсических эффектов препаратов на печень и легкие. Нефатальные гепатотоксические эффекты зарегистрированы в 6 случаях в группе усиления терапии и ни в одном – в группе аблации. В группе аблации чаще встречались большие кровотечения (3 против 1), сосудистые осложнения (3 против ни одного), перфорации (2 против 1) и АВ блокады (1 против 0). Общее количество неблагоприятных событий оказалось статистически значимо большим в группе усиления терапии.

Традиционно считается, что в общей популяции больных «рубцовыми» ЖТ аблация, хоть и улучшает качество жизни и уменьшает количество шоков и штормов, риск рецидива ЖТ очень высок и колеблется от 20 до 77% в сроки от 6 до 27 месяцев после процедуры [38, 39]. Однако, у некоторых категорий пациентов, в частности при ишемической кардиопатии, от аблации можно ожидать лучших результатов, чем от консервативной стратегии. Таким образом, авторы вышеописанного исследования делают вывод, что по динамике первичной конечной точки и по количеству неблагоприятных событий аблация лучше, чем усиление терапии у больных ишемической кардиопатией с имплантированными дефибрилляторами, страдающих ЖТ, несмотря на адекватную терапию.

Следующее исследование – также многоцентровое, включившее в себя 49 больных АДПЖ, которым было выполнено 92 процедуры РЧА [40]. Из них 83 были только эндокардиальными и 9 – эндо-эпикардиальными. Оценивалось количество рецидивов ЖТ и бремя ЖТ у каждого пациента после последней из выполненных аблаций.

Контингент пациентов был серьезный: они имели от одной до пяти морфологий ЖТ, у 79 из 92 выявлялись другие морфологии, нежели клинически документированные ранее. В большинстве случаев аритмогенный субстрат локализовался в выводном или приточном тракте правого желудочка (ПЖ). У трех пациентов не удалось выполнить программную стимуляцию ввиду того, что они поступили в состоянии электрического шторма. Выявлялось до четырех морфологий ЖТ, которые удалось откартировать и до четырех – которые не удалось, и это – важный момент, на котором авторы сделали акцент в дальнейшем.

Под невозможностью картирования подразумеваются гемодинамически нестабильные аритмии, потребовавшие немедленной кардиоверсии. Соответственно, лишь в четверти случаев аблация проводилась на фоне ЖТ. Наблюдалось три серьезных осложнения: в первом случае – тампонада и гемоторакс с последующим илеофemorальным тромбозом,

во втором – артериовенозная фистула, в третьем – перфорация кишечника с инфекционно-токсическим шоком и последующей резекцией и кишечным анастомозом. Все три пациента выжили.

Средняя продолжительность наблюдения составила 64 месяца, максимальная – 180. Свобода от ЖТ после единственной процедуры составила 37% в течение года, 27% – в течение 2 лет, 19% – в течение 5 лет и 14% – в течение 10 лет. Выражаясь обратными цифрами, 75%-я, 50%-я и 25%-я свобода от ЖТ достигнута в сроки полмесяца, 3,5 и 27 месяцев, соответственно. Рецидивы ЖТ до выписки из стационара наблюдались в 18 из 92 случаев. После 70 повторных процедур, выполненных по поводу рецидивов ЖТ, среднее время наступления второго рецидива составило 10 месяцев. В течение наблюдения два пациента умерли, два перенесли трансплантацию и 31 повторно госпитализирован по поводу рецидивов ЖТ. Электрический шторм и иные тяжелые аритмии наблюдались в 29 случаев.

При внутрigrupповом анализе выяснилось, что два фактора оказывают влияние на эффективность РЧА. Это наличие дилатации ПЖ до первой РЧА и более чем одна картируемая морфология ЖТ. То есть, среди «нереспондеров» было больше пациентов без дилатации ПЖ и с большим количеством картируемых морфологий ЖТ. Таким образом, авторы делают вывод, что, хотя рецидивы ЖТ после аблации АДПЖ – явление нередкое, серьезные нежелательные эффекты наблюдались после аблации гораздо реже, чем до нее. Кроме того, аблация существенно уменьшает бремя ЖТ у больных АДПЖ. Надо заметить, что у большинства пациентов выполнялась эндокардиальная аблация, и авторы считают, что необходим набор большего количества материала, полученного при эпи- и эпи-эндокардиальной аблации.

С этой мыслью перекликается тема еще одного исследования, в котором на основании опыта одного центра оценивалась эффективность и безопасность эпикардиального подхода к аблации ЖТ у 54 пациентов, страдающих ишемической, дилатационной кардиопатией или гранулематозным миокардитом [41]. Средняя фракция выброса ЛЖ у них составила 40%, тяжелая дисфункция наблюдалась у 11% пациентов. По нозологиям пациенты разделились практически поровну.

У 48 пациентов эпикардиальный доступ оказался успешным, у двух процедуру пришлось прекратить из-за кровотечения. У четырех пришлось прибегнуть к хирургическому доступу из-за спаечного процесса в перикарде. У трех из них кардиоллиз при помощи катетера или введенного в перикард пальца оказался успешным, у одного – нет. Поскольку у него был высокий риск стернотомии и ИК, процедура была прекращена. Таким образом, пункционный или хирургический доступ был успешен у 51 пациента.

Не вдаваясь в подробности картирования и абляции, процедура оказалась успешной у 89% пациентов с гранулематозным миокардитом, у 90% с дилатационной кардиомиопатией и у 67% – с ишемической. Авторы делают вывод о том, что эпикардиальный подход ассоциируется с хорошими непосредственными результатами при приемлемом профиле безопасности.

В завершенное в 2008 г. многоцентровое наблюдательное исследование Thermocool VT были включены пациенты из наиболее тяжелой категории [42]. Это были больные ишемической кардиопатией с имплантированными дефибрилляторами и рецидивирующими гемодинамически нестабильными ЖТ нескольких морфологий, которые, таким образом, не могли быть полноценно откартированы. В 2016 г. вышло продолжение данного исследования, в котором были изучены отдаленные данные об эффективности и безопасности РЧА у этих больных [43].

Более половины пациентов страдали ХСН, в основном II и III функциональных классов, почти все перенесли коронарное шунтирование или чрескожную реваскуляризацию миокарда, треть страдала диабетом и фибрилляцией предсердий, треть уже перенесла абляцию ЖТ в прошлом, 85 перенесли инфаркт. Средняя фракция выброса составила 30%.

Смертность от всех причин составила 13, 19 и 25% через один, два и три года, соответственно. При анализе факторов отдаленной выживаемости выявлено, что таковыми являются возраст, фракция выброса, функциональный класс ХСН и само ее наличие, гипертензия и наличие 11 и более эпизодов ЖТ до абляции.

Абляция существенно уменьшила количество эпизодов ЖТ. В течение 6 месяцев до абляции медиана количества эпизодов ЖТ составляла 13 против нуля в течение 6 месяцев после абляции. Причем эта закономерность прослеживалась вне зависимости от того, купировались ли ЖТ шоками или антитахикардитической стимуляцией. Абляция снизила необходимость в приеме амиодарона с 55 до 31%

сразу после процедуры, а в течение одного, двух и трех лет наблюдения – до 23, 19 и 17%, соответственно. Отсутствие документированных эпизодов ЖТ в течение одного, двух и трех лет наблюдалось у 68, 52 и 41% пациентов, соответственно. Также статистически значимо улучшились качество жизни и уровень тревожности.

В одноцентровом исследовании, включившем 105 процедур при рубцовых ЖТ со средней продолжительностью наблюдения 261 день медиана рецидивирования аритмии после абляции составила 40 дней [44]. Отдаленная эффективность, оцениваемая более чем через 10 лет после единственной процедуры абляции, не превысила 40%. Однако после повторных абляций динамика рецидивирования, оцененная в те же сроки, уже превысила 60%. При этом интересен тот факт, что при анализе подгрупп из всех рубцовых тахикардий при ишемическом генезе динамика рецидивов оказалась наилучшей и составила почти 90%, в то время как при болезни Чагаса и АДПЖ данный показатель был наихудшим и составил около 55%. Выживаемость в группе постинфарктных ЖТ также оказалась относительно высокой (более 90% в течение двух лет), в то время как наихудшей она оказалась при болезни Чагаса (менее 70% в те же сроки). Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать абляцию как эффективный метод лечения при «рубцовых» ЖТ, особенно ишемического генеза.

Конфликт интересов

С.Е. Мамчур входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ. Т.Ю. Чичкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Хоменко заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.П. Романова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН.

Информация об авторах

Мамчур Сергей Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, заведующий лабораторией нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Чичкова Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Хоменко Егор Александрович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма

Author Information Form

Mamchur Sergei E., PhD, Head of the Department of Cardiovascular Diseases Diagnostics, Head of the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

Chichkova Tatyana Yu., PhD, researcher at the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

Khomenko Yegor A., PhD, researcher at the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary

сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Романова Мария Петровна, младший научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Romanova Maria P., research assistant at the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

MCE – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ЧТЮ – анализ данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ХЕА – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

РМП – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

MSE – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

ChTYu – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

KhEA – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

RMP – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. de Bakker J.M., van Capelle F.J., Janse M.J., Wilde A.A., Coronel R., Becker A.E., Dingemans K.P., van Hemel N.M., Hauer R.N. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation*. 1988 Mar;77(3):589-606.
2. de Bakker J.M., van Capelle F.J., Janse M.J., Tasseron S., Vermeulen J.T., de Jonge N., Lahpor J.R. Slow conduction in the infarcted human heart. 'Zigzag' course of activation. *Circulation*. 1993 Sep;88(3):915-26.
3. Kong M.H., Fonarow G.C., Peterson E.D., Curtis A.B., Hernandez A.F., Sanders G.D., Thomas K.L., Hayes D.L., Al-Khatib S.M. Systematic review of the incidence of sudden cardiac death in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):794-801. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.064.
4. Kesteloot H., Sans S., Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J*. 2006;27(1):107-113. doi: 10.1093/eurheartj/ehi511.
5. Nichol G., Thomas E., Callaway C.W., Hedges J., Powell J.L., Aufderheide T.P., Rea T., Lowe R., Brown T., Dreyer J., Davis D., Idris A., Stiell I.; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA*. 2008 Sep 24;300(12):1423-31. doi: 10.1001/jama.300.12.1423.
6. Maqsood M.H., Rubab K. The Role of the Cardioversion Defibrillator in Post Myocardial Infarction Sudden Cardiac Death: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. *Cureus*. 2019;11(3):e4314. doi: 10.7759/cureus.4314.
7. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen S., Kuck K.-H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekvål T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J., ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-2867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316
8. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B., Deal B.J., Dickfeld T., Field M.E., Fonarow G.C., Gillis A.M., Granger C.B., Hammill S.C., Hlatky M.A., Joglar J.A., Kay G.N., Matlock D.D., Myerburg R.J., Page R.L. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2018 Sep 25;138(13):e272-e391. doi: 10.1161/CIR.0000000000000549.
9. Абдуллаев А.А., Аверьянов А.В., Арутюнов А.Г., Болдуева С.А., Борисов И.А., Бабокин В.Е., Бацигов Х.А., Бутаев Т.Д., Гизатулина Т.П., Гринев Е.Н., Громыко Г.В., Дзахоев М.Э., Дорофеева Н.П., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Егоров Д.Ф., Дошицин В.Л., Желяков Е.Г., Забозлаев Ф.Г., Заруцкий А.А., Затеишиков Д.А., Зотова И.В., Ильницкий А.Н., Канорский С.Г., Калинин А.Л., Кароли И.А., Каронова Т.Л., Кондратова Н.В., Книгин А.В., Ковальчук В.В., Козилова Н.А., Комолятова В.И., Космачева Е.Д., Кочарян А.А., Кузнецов В.А., Кузовлев А.Н., Лапшина И.В., Линчак Р.М., Лышова О.В., Мамчур С.Е. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. 2-е изд. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2018. 247 с.
10. Ревизишвили А.Ш., Неминуший Н.М., Баталов Р.Е., Благова О.В., Голицын С.П., Давтян К.В., Диденко М.В., Думпис Я.Ю., Зенин С.А., Иваницкий Э.А., Ильдарова Р.А., Кандинский М.Л., Комолятова В.Н., Кравцова Л.А., Криволапов С.Н., Кузовлев А.Н., Купцов В.В., Лебедев Д.С., Лебедева В.К., Линчак Р.М., Ломидзе Н.Н., Макаров Л.М., Мамчур С.Е. и др. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 256 с.
11. Abdulaev A.A., Averyanov A.V., Arutyunov A.G., Boldueva S.A., Borisov I.A., Babokin V.E., Batsygov H.A. et al. Russian guidelines for sudden cardiac death risk assessment and prevention (second edition) – 2018. *Journal of the Grodno State Medical University* 2019;17(3): 247-277. doi: 10.25298/2221-8785-2019-17-3-247-277.
12. Markman T.M., Nazarian S., Treatment of ventricular arrhythmias: What's New? *Trends Cardiovasc Med*. 2019 Jul;29(5):249-261. doi: 10.1016/j.tcm.2018.09.014.
13. Moss A.J. MADIT-I and MADIT-II. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(9 Suppl):S96-8.
14. Rogers P.A., Morin D.P. MADIT-CRT and his many sons. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(2):147-9. doi: 10.1016/j.tcm.2015.05.011.

15. The AVID Investigators. Causes of death in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *JACC* 1999;34(5):1552-1559. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00376-9.
16. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):225-37. doi: 10.1056/NEJMoa043399.
17. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2140-50. doi: 10.1056/NEJMoa032423.
18. Rogers PA, Morin DP, Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):225-37. doi: 10.1056/NEJMoa043399.
19. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaeffer A, Levine JH; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2151-8. doi: 10.1056/NEJMoa033088.
20. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, Heidenreich PA, Day J, Seth M, Meyer TE, Jones PW, Boehmer JP. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. *Circulation*. 2010 Dec 7;122(23):2359-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960633.
21. Schwab JO, Bonnemeier H, Kleemann T, Brachmann J, Fischer S, Birkenhauer F, Eberhardt F. Reduction of inappropriate ICD therapies in patients with primary prevention of sudden cardiac death: DECREASE study. *Clin Res Cardiol*. 2015 Dec;104(12):1021-32. doi: 10.1007/s00392-015-0870-z.
22. Knackstedt C, Arndt M, Mischke K, Marx N, Nieman F, Kunert HJ, Schauerte P, Norra C. Depression, psychological distress, and quality of life in patients with cardioverter defibrillator with or without cardiac resynchronization therapy. *Heart Vessels*. 2014 May;29(3):364-74. doi: 10.1007/s00380-013-0372-8.
23. Arenal A, Hernández J, Calvo D, Ceballos C, Atéa L, Datino T, Atienza F, González-Torrecilla E, Eidelman G, Miracle Á, Avila P, Bermejo J, Fernández-Avilés F. Safety, long-term results, and predictors of recurrence after complete endocardial ventricular tachycardia substrate ablation in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013 Feb 15;111(4):499-505. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.10.031.
24. Proclemer A, Dagues N, Marinskis G, Pison L, Lip GY, Blomstrom-Lundqvist C; Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association. Current practice in Europe: how do we manage patients with ventricular tachycardia? European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2013 Feb;15(2):167-9. doi: 10.1093/europace/eus436.
25. Singer I, editors. *Interventional Electrophysiology*. 2nd ed. Lippincott: Williams & Wilkins; 2001. 858 p.
26. SKC Huang, DJ Wilber, editors. *Radiofrequency Catheter Ablation of Cardiac Basic Concepts and Clinical Applications*. 2nd ed. Futura Publishing; 2000. 868 p.
27. Namboodiri N. Electroanatomic contact mapping: how to use optimally to recognise the arrhythmia mechanism? *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2010 Jan 7;10(1):1-7.
28. Casella M, Perna F, Dello Russo A, Pelargonio G, Bartoletti S, Ricco A, Sanna T, Pieroni M, Forleo G, Pappalardo A, Di Biase L, Natale L, Bellocci F, Zecchi P, Natale A, Tondo C. Right ventricular substrate mapping using the Ensite Navx system: Accuracy of high-density voltage map obtained by automatic point acquisition during geometry reconstruction. *Heart Rhythm*. 2009 Nov;6(11):1598-605. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.07.040.
29. Morady F, Harvey M, Kalbfleisch SJ, el-Atassi R, Calkins H, Langberg JJ. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1993 Feb;87(2):363-72. doi: 10.1161/01.cir.87.2.363.
30. Sacher F, Lim HS, Derval N, Denis A, Berte B, Yamashita S, Hocini M, Haissaguerre M, Jaïs P. Substrate mapping and ablation for ventricular tachycardia: the LAVA approach. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Apr;26(4):464-471. doi: 10.1111/jce.12565.
31. Scanavacca M. Epicardial ablation for ventricular tachycardia in chronic Chagas heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(6):524-528. doi:10.5935/abc.20140082.
32. Мамчур С.Е., Хоменко Е.А., Бохан Н.С., Мамчур И.Н. Первый в России опыт ультразвукового картирования для абляции постинфарктных желудочковых ринтри-тахикардий. *Вестник аритмологии*. 2013; 74: 35-39.
33. Мамчур С.Е., Хоменко Е.А., Бохан Н.С., Горбунова Е.В. Ультразвуковое картирование и радиочастотная абляция электрического шторма у кандидата на трансплантацию сердца. *Вестник аритмологии*. 2014; 78: 66-70.
34. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacréaz E, Pitschner HF, Kautzner J, Schumacher B, Hansen PS; VTACH study group. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Jan 2;375(9708):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61755-4.
35. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, Kralovec S, Sediva L, Ruskin JN, Josephson ME. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27;357(26):2657-65. doi: 10.1056/NEJMoa065457.
36. Al-Khatib SM, Daubert JP, Anstrom KJ, Daoud EG, Gonzalez M, Saba S, Jackson KP, Reece T, Gu J, Pokorney SD, Granger CB, Hess PL, Mark DB, Stevenson WG. Catheter ablation for ventricular tachycardia in patients with an implantable cardioverter defibrillator (CALYPSO) pilot trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Feb;26(2):151-7. doi: 10.1111/jce.12567.
37. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, Thibault B, Rivard L, Gula L, Leong-Sit P, Essebag V, Nery PB, Tung SK, Raymond JM, Sterns LD, Veenhuyzen GD, Healey JS, Redfearn D, Roux JF, Tang AS. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N Engl J Med*. 2016 Jul 14;375(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1513614.
38. Arenal A, Glez-Torrecilla E, Ortiz M, Villacastin J, Fdez-Portales J, Sousa E, del Castillo S, Perez de Isla L, Jimenez J, Almendral J. Ablation of electrograms with an isolated, delayed component as treatment of unmappable monomorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):81-92.
39. Dinov B, Schratter A, Schirripa V, Fiedler L, Bollmann A, Rolf S, Sommer P, Hindricks G, Arya A. Procedural Outcomes and Survival After Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Relation to Electroanatomical Substrate in Patients With Nonischemic-Dilated Cardiomyopathy: The Role of Unipolar Voltage Mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Sep;26(9):985-993. doi: 10.1111/jce.12715.
40. Souissi Z, Boulé S, Hermida JS, Doucy A, Mabo P, Pavin D, Anselme F, Auquier N, Ninni S, Coisne A, Brigadeau F, Deken-Delannoy V, Klug D, Lacroix D. Catheter ablation reduces ventricular tachycardia burden in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: insights from a north-western French multicentre registry. *Europace*. 2018 Feb 1;20(2):362-369. doi: 10.1093/europace/euw332.
41. Pandian J, Kaur D, Yalagudri S, Devidutta S, Sundar G, Chennapragada S, Narasimhan C. Safety and efficacy of epicardial approach to catheter ablation of ventricular tachycardia - An institutional experience. *Indian Heart J*. 2017 Mar - Apr;69(2):170-175. doi: 10.1016/j.ihj.2016.10.010.
42. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, Gonzalez MD, Worley SJ, Daoud EG, Hwang C, Schuger C, Bump TE, Jazayeri M, Tomassoni GF, Kopelman HA, Soejima K, Nakagawa H; Multicenter Thermocool VT Ablation Trial Investigators. Irrigated radiofrequency

catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation*. 2008 Dec 16;118(25):2773-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.788604.

43. Marchlinski FE, Haffajee CI, Beshai JF, Dickfeld TL, Gonzalez MD, Hsia HH, Schuger CD, Beckman KJ, Bogun FM, Pollak SJ, Bhandari AK. Long-Term Success of Irrigated Radiofrequency

Catheter Ablation of Sustained Ventricular Tachycardia: Post-Approval THERMOCOOL VT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 16;67(6):674-683. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.041.

44. Pisani C, Hardy C, Lara S, Chokr M, Bellotti H, Hachul D, Darrieux F, Sosa E, Scanavacca M. Abstract 16621: Clinical Results of Scar Related Ventricular Tachycardia Ablation Performed in a South America School Hospital. *Circulation*. 2015;132, suppl. 3: A16621.

REFERENCES

1. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Wilde AA, Coronel R, Becker AE, Dingemans KP, van Hemel NM, Hauer RN. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation*. 1988 Mar;77(3):589-606.

2. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT, de Jonge N, Lahpor JR. Slow conduction in the infarcted human heart. 'Zigzag' course of activation. *Circulation*. 1993 Sep;88(3):915-26.

3. Kong MH, Fonarow GC, Peterson ED, Curtis AB, Hernandez AF, Sanders GD, Thomas KL, Hayes DL, Al-Khatib SM. Systematic review of the incidence of sudden cardiac death in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):794-801. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.064.

4. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J*. 2006;27(1):107-113. doi: 10.1093/eurheartj/ehi511.

5. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, Hedges J, Powell JL, Aufderheide TP, Rea T, Lowe R, Brown T, Dreyer J, Davis D, Idris A, Stiell I; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA*. 2008 Sep 24;300(12):1423-31. doi: 10.1001/jama.300.12.1423.

6. Maqsood MH, Rubab K. The Role of the Cardioversion Defibrillator in Post Myocardial Infarction Sudden Cardiac Death: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. *Cureus*. 2019;11(3):e4314. doi: 10.7759/cureus.4314.

7. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen S, Kuck K-H, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-2867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316

8. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2018 Sep 25;138(13):e272-e391. doi: 10.1161/CIR.0000000000000549.

9. Abdullaev A.A., Aver'yanov A.V., Arutyunov A.G., Boldueva S.A., Borisov I.A., Babokin V.E., Bacigov H.A., Butaev T.D., Gizatulina T.P., Grineva E.N., Gromyko G.V., Dzahoev M.E., Dorofeeva N.P., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Egorov D.F., Doshchicin V.L., Zhelyakov E.G., Zabozaev F.G., Zaruckij A.A., Zatejshchikov D.A., Zotova I.V., Il'nickij A.N., Kanorskij S.G., Kalinkin A.L., Karoli I.A., Karonova T.L., Kondratova N.V., Knigin A.V., Koval'chuk V.V., Koziołova N.A., Komolyatova V.I., Kosmacheva E.D., Kocharyan A.A., Kuznecov V.A., Kuzovlev A.N., Lapshina I.V., Linchak R.M., Lyshova O.V., Mamchur S.E. i dr. Nacional'nye rekomendacii po opredeleniyu riska i profilaktike vnezapnoj serdechnoj smerti. 2-e izd. Moscow: ID «Medpraktika-M»; 2018. 247 p. (In Russian)

10. Revishvili A.SH., Neminushchij N.M., Batalov R.E., Blagova O.V., Golitsyn S.P., Davtyan K.V., Didenko M.V., Dumpis YA.YU., Zenin S.A., Ivanickij E.A., Il'darova R.A., Kandinskij M.L.,

Komolyatova V.N., Kravcova L.A., Krivolapov S.N., Kuzovlev A.N., Kupcov V.V., Lebedev D.S., Lebedeva V.K., Linchak R.M., Lomidze N.N., Makarov L.M., Mamchur S.E., Mironov N.YU., Medvedev M.M., Mihajlov E.N., Molodyh S.V., Nedbajkin A.M., Nesterenko L.YU., Romanov A.B., Rzaev F.G., Solohin YU.A., Tatar-skij R.B., Harlap M.S., CHapumykh A.V., SHkol'nikova M.A., SHlevkov N.B., SHubik YU.V., YAshin S.M. Vserossijskie klinicheskie rekomendacii po kontrolyu nad riskom vnezapnoj ostanovki serdca i vnezapnoj serdechnoj smerti, profilaktike i okazaniyu pervoj pomoshchi. M.: GEOTAR-Media, 2018. – 256 s.

11. Abdullaev AA, Averyanov AV, Arutyunov AG, Boldueva SA, Borisov IA, Babokin VE, Batsygov HA et al. Russian guidelines for sudden cardiac death risk assessment and prevention (second edition) – 2018. *Journal of the Grodno State Medical University* 2019;17(3): 247-277. doi: 10.25298/2221-8785-2019-17-3-247-277.

12. Markman TM, Nazarian S. Treatment of ventricular arrhythmias: What's New? *Trends Cardiovasc Med*. 2019 Jul;29(5):249-261. doi: 10.1016/j.tcm.2018.09.014.

13. Moss AJ. MADIT-I and MADIT-II. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(9 Suppl):S96-8.

14. Rogers PA, Morin DP. MADIT-CRT and his many sons. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(2):147-9. doi: 10.1016/j.tcm.2015.05.011.

15. The AVID Investigators. Causes of death in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *JACC* 1999;34(5):1552-1559. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00376-9.

16. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):225-37. doi: 10.1056/NEJMoa043399.

17. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2140-50. doi: 10.1056/NEJMoa032423.

18. Rogers PA, Morin DP, Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):225-37. doi: 10.1056/NEJMoa043399.

19. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2151-8. doi: 10.1056/NEJMoa033088.

20. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, Heidenreich PA, Day J, Seth M, Meyer TE, Jones PW, Boehmer JP. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. *Circulation*. 2010 Dec 7;122(23):2359-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960633.

21. Schwab JO, Bonnemeier H, Kleemann T, Brachmann J, Fischer S, Birkenhauer F, Eberhardt F. Reduction of inappropriate

ICD therapies in patients with primary prevention of sudden cardiac death: DECREASE study. *Clin Res Cardiol.* 2015 Dec;104(12):1021-32. doi: 10.1007/s00392-015-0870-z.

22. Knackstedt C, Arndt M, Mischke K, Marx N, Nieman F, Kunert HJ, Schauerte P, Norra C. Depression, psychological distress, and quality of life in patients with cardioverter defibrillator with or without cardiac resynchronization therapy. *Heart Vessels.* 2014 May;29(3):364-74. doi: 10.1007/s00380-013-0372-8.

23. Arenal Á, Hernández J, Calvo D, Ceballos C, Atéa L, Datino T, Atienza F, González-Torrecilla E, Eidelman G, Miracle Á, Avila P, Bermejo J, Fernández-Avilés F. Safety, long-term results, and predictors of recurrence after complete endocardial ventricular tachycardia substrate ablation in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2013 Feb 15;111(4):499-505. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.10.031.

24. Proclemer A, Dagues N, Marinskis G, Pison L, Lip GY, Blomstrom-Lundqvist C; Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association. Current practice in Europe: how do we manage patients with ventricular tachycardia? European Heart Rhythm Association survey. *Europace.* 2013 Feb;15(2):167-9. doi: 10.1093/europace/eus436.

25. Singer I, editors. *Interventional Electrophysiology*. 2nd ed. Lippincott: Williams & Wilkins; 2001. 858 p.

26. SKC Huang, DJ Wilber, editors. *Radiofrequency Catheter Ablation of Cardiac Basic Concepts and Clinical Applications*. 2nd ed. Futura Publishing; 2000. 868 p.

27. Namboodiri N. Electroanatomic contact mapping: how to use optimally to recognise the arrhythmia mechanism? *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2010 Jan 7;10(1):1-7.

28. Casella M, Perna F, Dello Russo A, Pelargonio G, Bartoletti S, Ricco A, Sanna T, Pieroni M, Forleo G, Pappalardo A, Di Biase L, Natale L, Bellocchi F, Zecchi P, Natale A, Tondo C. Right ventricular substrate mapping using the Ensite Navx system: Accuracy of high-density voltage map obtained by automatic point acquisition during geometry reconstruction. *Heart Rhythm.* 2009 Nov;6(11):1598-605. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.07.040.

29. Morady F, Harvey M, Kalbfleisch SJ, el-Atassi R, Calkins H, Langberg JJ. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1993 Feb;87(2):363-72. doi: 10.1161/01.cir.87.2.363.

30. Sacher F, Lim HS, Derval N, Denis A, Berte B, Yamashita S, Hocini M, Haissaguerre M, Jaïs P. Substrate mapping and ablation for ventricular tachycardia: the LAVA approach. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 Apr;26(4):464-471. doi: 10.1111/jce.12565.

31. Scanavacca M. Epicardial ablation for ventricular tachycardia in chronic Chagas heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(6):524-528. doi:10.5935/abc.20140082.

32. Mamchur S.E., Khomenko E.A., Bokhan N.S., Mamchur I.N. Ultrasound mapping for ablation of post-infarction ventricular re-entry tachycardia: first experience in Russia. *Vestnik aritmologii* 2013;74:35-39.

33. Mamchur S.E., Homenko E.A., Bohan N.S., Gorbunova E.V. Ul'trazvukovoe kartirovaniye i radiochastotnaya ablaciya elektricheskogo shtorma u kandidata na transplantaciyu serdca. *Vestnik aritmologii* 2014;78:66-70.

34. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacréaz E, Pitschner HF, Kautzner J, Schumacher B, Hansen PS; VTACH study group. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Jan 2;375(9708):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61755-4.

35. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, Kralovec S, Sediva L, Ruskin JN, Josephson ME. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med.* 2007 Dec 27;357(26):2657-65. doi: 10.1056/NEJMoa065457.

36. Al-Khatib SM, Daubert JP, Anstrom KJ, Daoud EG, Gonzalez M, Saba S, Jackson KP, Reece T, Gu J, Pokorney SD, Granger CB, Hess PL, Mark DB, Stevenson WG. Catheter ablation for ventricular tachycardia in patients with an implantable cardioverter defibrillator (CALYPSO) pilot trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 Feb;26(2):151-7. doi: 10.1111/jce.12567.

37. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, Thibault B, Rivard L, Gula L, Leong-Sit P, Essebag V, Nery PB, Tung SK, Raymond JM, Sterns LD, Veenhuyzen GD, Healey JS, Redfearn D, Roux JF, Tang AS. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N Engl J Med.* 2016 Jul 14;375(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1513614.

38. Arenal A, Glez-Torrecilla E, Ortiz M, Villacastin J, Fdez-Portales J, Sousa E, del Castillo S, Perez de Isla L, Jimenez J, Almendral J. Ablation of electrograms with an isolated, delayed component as treatment of unmappable monomorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):81-92.

39. Dinov B, Schratte A, Schirripa V, Fiedler L, Bollmann A, Rolf S, Sommer P, Hindricks G, Arya A. Procedural Outcomes and Survival After Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Relation to Electroanatomical Substrate in Patients With Nonischemic-Dilated Cardiomyopathy: The Role of Unipolar Voltage Mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 Sep;26(9):985-993. doi: 10.1111/jce.12715.

40. Souissi Z, Boulé S, Hermida JS, Doucy A, Mabo P, Pavin D, Anselme F, Auquier N, Ninni S, Coisne A, Brigadeau F, Deken-Delannoy V, Klug D, Lacroix D. Catheter ablation reduces ventricular tachycardia burden in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: insights from a north-western French multicentre registry. *Europace.* 2018 Feb 1;20(2):362-369. doi: 10.1093/europace/euw332.

41. Pandian J, Kaur D, Yalagudri S, Devidutta S, Sundar G, Chennapragada S, Narasimhan C. Safety and efficacy of epicardial approach to catheter ablation of ventricular tachycardia - An institutional experience. *Indian Heart J.* 2017 Mar - Apr;69(2):170-175. doi: 10.1016/j.ihj.2016.10.010.

42. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, Gonzalez MD, Worley SJ, Daoud EG, Hwang C, Schuger C, Bump TE, Jazayeri M, Tomassoni GF, Kopelman HA, Soejima K, Nakagawa H; Multicenter Thermocool VT Ablation Trial Investigators. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation.* 2008 Dec 16;118(25):2773-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.788604.

43. Marchlinski FE, Haffajee CI, Beshai JF, Dickfeld TL, Gonzalez MD, Hsia HH, Schuger CD, Beckman KJ, Bogun FM, Pollak SJ, Bhandari AK. Long-Term Success of Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation of Sustained Ventricular Tachycardia: Post-Approval THERMOCOOL VT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Feb 16;67(6):674-683. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.041.

44. Pisani C, Hardy C, Lara S, Chokr M, Bellotti H, Hachul D, Darrieux F, Sosa E, Scanavacca M. Abstract 16621: Clinical Results of Scar Related Ventricular Tachycardia Ablation Performed in a South America School Hospital. *Circulation.* 2015;132, suppl. 3: A16621.

Для цитирования: С.Е. Мамчур, Т.Ю. Чичкова, Е.А. Хоменко, М.П. Романова. Место катетерной абляции в лечении «рубцовых» желудочковых тахикардий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4): 93-102. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-93-102

To cite: S.E. Mamchur, T.Y. Chichkova, E.A. Khomenko, M.P. Romanova. Role of catheter ablation in the treatment of scar-related ventricular tachycardia. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019; 8 (4): 93-102. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-93-102



УДК 616.127-005.8-07:008

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.М. Чаулин^{1,2} ✉, Л.С. Карслян^{1,2}, Е.В. Григорьева¹, Д.А. Нурбалтаева¹, Д.В. Дупляков^{1,2}

¹Государственной бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», ул. Аэродромная, 43, Самара, Российская Федерация, 443070; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099

Основные положения

- Представлены особенности метаболизма кардиальных тропонинов, которые имеют важное значение для совершенствования диагностического процесса.

Резюме

В обзоре литературы суммированы сведения об особенностях метаболизма сердечных изоформ тропонинов. Описаны основные механизмы высвобождения тропонинов из интактного миокарда, которые обеспечивают базовые концентрации (менее 99-го перцентиля) у всех здоровых индивидуумов. Тропоины циркулируют в кровотоке в виде гетерогенного пула, в основном в виде фрагментов, что обеспечивается различными внутри- и внеклеточными протеазами. Уточнение данных механизмов необходимо для улучшения диагностики. В статье также сообщается о возможности исследования сердечных тропонинов в других биологических жидкостях человека: перикардиальной, спинномозговой, амниотической, моче и ротовой жидкости. Определение тропонинов в слюне и моче является перспективным направлением неинвазивной диагностики. Сообщается о недавно обнаруженных циркадных особенностях колебаний концентрации кардиального высокочувствительного тропонина Т, которые, вероятно, должны учитываться в современных быстрых алгоритмах диагностики инфаркта миокарда.

Ключевые слова

Обзор литературы • Сердечные тропонины Т и I • Метаболизм тропонинов • Регенерация миокарда • Апоптоз кардиомиоцитов • Циркадные особенности

Поступила в редакцию: 06.05.19; поступила после доработки: 03.06.19; принята к печати: 10.07.19

METABOLISM OF CARDIAC TROPONINS (LITERATURE REVIEW)

А.М. Chaulin^{1,2} ✉, L.S. Karslyan^{1,2}, E.V. Grigorieva¹, D.A. Nurbaltaeva¹, D.V. Duplyakov^{1,2}

¹Samara Regional Cardiology Dispensary, 43 Aerodromnaya St., Samara, Russian Federation, 443070; ²Federal State Educational Institution "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 89 Chapayevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099

Highlights

- The review article provides current evidences on the metabolism of cardiac troponins, which play pivotal role in improving the diagnostic process.

Abstract

The review summarizes all recent data on the metabolism of cardiac troponin isoforms. The main mechanisms of troponin release from intact myocardium are described. These mechanisms ensure its baseline levels (less than the 99th percentile) in all healthy individuals. There are various fragments of troponin that circulate in the blood flow as a heterogeneous pool. Their circulation is related to various intracellular and extracellular proteases. In-depth understanding of these mechanisms is required to improve the diagnostic process. The article provides new insights into the evaluation of cardiac troponins in other human biological fluids: pericardial, cerebrospinal, amniotic, urine, and oral fluid. The measurements of saliva and urine levels of troponins seem to be promising alternative for non-invasive diagnosis.

Для корреспонденции: Чаулин Алексей Михайлович, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com, тел. +7 (927) 770-25-87; адрес: 443070, Россия, г. Самара, ул. Аэродромная, 43

Corresponding author: Chaulin Aleksey M., e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com, phone +7 (927) 770-25-87; address: Russian Federation, 443070, Samara, 43, Aerodromnaya St.

Abstract

Recent circadian patterns of high-sensitive cardiac troponin T alterations are reported. These patterns should be taken into account while practicing fast diagnostic algorithms.

Keywords

Literature review • Cardiac troponins T and I • Metabolism of troponins • Myocardial regeneration • Apoptosis of cardiomyocytes • Circadian patterns

Received: 06.05.19; received in revised form: 03.06.19; accepted: 10.07.19

Список сокращений

АД – артериальное давление

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ОИМ – острый инфаркт миокарда

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ХПН – хроническая почечная недостаточность

Введение

Согласно современным представлениям сердечные тропонины в концентрациях менее установленного 99-го перцентиля считаются нормальными метаболитами миокарда. Данные представления сформировались благодаря значительному повышению детектирующей способности лабораторных исследований. Методы нового поколения, называемые также высоко- и ультрачувствительными анализами, позволили идентифицировать кардиальные тропонины у всех здоровых пациентов в крови и других биологических жидкостях [1, 2].

Уровни сердечных тропонинов, определяемые с помощью большого количества разработанных на сегодняшний день иммунологических методов, зависят от метаболизма тропониновых белков. Метаболизм тропонинов, как и любых эндо- и экзогенных соединений условно можно разделить на несколько этапов: 1) Высвобождение тропонинов из кардиомиоцитов в межклеточную жидкость и кровь; 2) Циркуляция в кровотоке определенное время; 3) Деградация тропонинов внутри- и внеклеточно на более мелкие фрагменты и их элиминация.

Актуальность изучения метаболизма тропониновых белков обусловлена не только большой теоретической ценностью, но и имеет важное практическое значение. Прежде всего, это необходимо учитывать при интерпретации повышенных уровней тропонина у пациентов без установленного острого инфаркта миокарда (ОИМ) и совершенствования дифференциальной диагностики ОИМ. Каждый метод определения сердечных тропонинов, среди разработанных на сегодняшний день их огромного количества, дает разные значения, что не позволяет сравнивать между собой результаты одного и того же пациента, полученные тест-системами разных коммерческих наборов. Изучение продолжительности жизни циркулирующих тропонинов и их фрагментов в кровотоке необходимо для разработки и использования более точных иммуноанализов, направленных на наиболее стабильные эпитопы. Исследование тропонинов в других

биологических жидкостях, в частности в перикардиальной и спинномозговой, можно использовать в судебно-медицинской экспертизе, в амниотической жидкости – для оценки состояния плода, а определение в моче и ротовой жидкости – для неинвазивной диагностики и мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний.

1. Механизмы высвобождения тропонинов из кардиомиоцитов

С появлением высокочувствительных анализов и последующем обнаружении тропонинов у всех здоровых людей, внимание исследователей направлено на изучение путей выхода тропонинов из интактных клеток миокарда. Наиболее изученными механизмами высвобождения тропонинов из миокарда здоровых индивидуумов считаются: процессы регенерации и обновления клеток миокарда, апоптоз кардиомиоцитов, высвобождение тропонина в составе мембранных везикул, выход фрагментов протеолитической деградации тропонинов, повышенная проницаемость клеточных мембран кардиомиоцитов, маломасштабный (субклинический) некроз клеток миокарда [3, 4]. Стоит отметить, что некоторые из перечисленных путей играют важную роль при патологических процессах.

Регенерация миокарда. С помощью меченого радиоизотопа ^{14}C , интегрированного в ДНК кардиомиоцитов, представлены доказательства обновления клеток миокарда, интенсивность которого снижается с возрастом. Так, в возрасте до 25 лет у человека делятся примерно 1% кардиомиоцитов в год, постепенно снижается и в возрасте 75 лет составляет 0,45%; было рассчитано, что за всю жизнь обновляется примерно половина кардиомиоцитов, что говорит о наличии слабого регенеративного потенциала у миокарда. Расчет скорости обновления кардиомиоцитов основан на оценке скорости синтеза ДНК, производимой по определению скорости накопления радиоизотопа в кардиомиоцитах. Предположительно процесс обновления кардиомиоцитов связан с выходом тропонинов в кровоток [5–7]. По другим данным оборот кардиомиоцитов для млекопитающих

составляет 0,5–2% в год и частота обновления кардиомиоцитов может быть выше после травмы, чем при нормальных условиях. Экспериментальная оценка регенерации миокарда при повреждениях затруднена из-за развития воспаления, пролиферации стромальных и сосудистых клеток, и образования рубца (склерозирования) [8]. Ишемическое повреждение приводит к активации внутреннего регенеративного потенциала стволовых клеток сердца [9].

Waring C.D. et al. (2014) и Rovira M. с соавт. (2018) в экспериментальных исследованиях на крысах и рыбках Данио показали, что регулярные физические упражнения умеренной интенсивности способствуют как гипертрофии уже существующих кардиомиоцитов, так и активации, и последующей дифференцировке стволовых клеток миокарда с образованием новых миоцитов [10, 11].

Роль апоптоза в высвобождении тропонинов из кардиомиоцитов. Иницирование апоптоза сопровождается повышением активности каспаз и внутриклеточных протеиназ, что приводит к расщеплению ДНК и белковых структур, при относительно сохраненной целостности клеточной мембраны [12]. Современный арсенал методов по выявлению апоптоза представлен: электронной микроскопией, иммуногистохимией, проточной цитофлуориметрией, а также методом TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl Transferase – mediated dUTP – biotin Nick – End Labeling), который считается наиболее ранним (чувствительным) и надежным критерием апоптоза [13]. Анализ TUNEL позволяет верифицировать основной феномен апоптоза – обусловленный каспазами распад ДНК. Принцип метода заключается в специфическом связывании терминальной деоксинуклеотидилтрансферазы с разорванными нитями ДНК, которые могут быть выявлены флуоресцентной микроскопией [14].

Weil B.R. et al. (2017) провел эксперимент на свиньях, смоделировав кратковременную (10-минутную) ишемию путем баллонной окклюзии в бассейне второй диагональной ветви левой передней нисходящей артерии. Полная окклюзия была подтверждена контрастной ангиографией. После реперфузии часть животных умерщвляли в течение 1-го часа для гистопатологического исследования ткани миокарда на наличие некротических и апоптотических изменений. А у другой части (не умерщвленных) животных также после реперфузии проводили серийные измерения тропонина I умеренночувствительным методом (Life Diagnostics, West Chester, Pennsylvania) в образцах сыворотки крови, полученных из регионального (передней межжелудочковой вены) и системного (яремной вены) кровотока. Гистологические исследования не выявили признаков ишемического повреждения и некроза. Апоптоз был подтвержден 6-ти кратным

приростом TUNEL-позитивных кардиомиоцитов в очаге кратковременной ишемии по сравнению с неишемизированной (контрольной) областью. Концентрации кардиального тропонина I были незначительно повышены уже через 10 минут, через 30 минут они достигли значений 99-перцентиля (38 нг/л) и продолжили повышаться, достигнув пика к 24 часам (1021 ± 574 нг/л). Наблюдалась очень тесная и достоверная корреляция между значениями тропонина I в региональном и системном кровотоке. Тем самым авторы отметили, что кратковременная ишемия не приводит к кардиомионекрозу, а ведет к апоптозу кардиомиоцитов, который сопровождается выходом тропонинов в кровоток. Данное исследование ограничивается временным интервалом – 24 часов и неизвестно, что происходило бы дальше с концентрацией тропонинов и состоянием кардиомиоцитов [15]. Стоит отметить, что в реальной клинической практике столь раннее обнаружение тропонинов умеренночувствительными методами затруднено/практически невозможно из-за wash-out phenomenon, в отличие от идеально воссозданных условий реперфузии в вышеописанном эксперименте.

Апоптоз кардиомиоцитов также может возникать по механизмам, не связанным с ишемией миокарда. Cheng W. с соавт. обнаружили усиление программируемой клеточной гибели в ответ на растяжение миокарда [16]. Singh K. et al. исследовали влияние усиленной нейрогуморальной стимуляции на процессы апоптоза и обнаружили, что стимуляция бета1-адренорецепторов индуцирует апоптоз, тогда как стимуляция бета2-адренорецепторов, напротив, оказывает антиапоптотический эффект [17, 18]. С возрастом наблюдается снижение плотности (численности) адренергических рецепторов, причем для бета2-адренорецепторов это характерно в большей степени [19]. Тем самым есть основания предполагать определенную роль апоптоза в элевации тропонинов при сердечной недостаточности, старении, длительных и/или чрезмерных физических упражнениях. Повышение тропонинов у данных категорий пациентов может приводить к гипердиагностике ОИМ, особенно, при использовании высокочувствительных тест-систем и в тех случаях, когда клиницисты при постановке диагноза будут полагаться на одни только лабораторные данные. Так, в качестве подтверждения выступает работа Manjunath L. с соавт. (2018). У молодого пациента, поступившего в отделение неотложной помощи с дискомфортом в груди, концентрация тропонина I была повышена в 2,5 раза (0,123 нг/мл при норме $<0,055$ нг/мл). Врачи заподозрили инфаркт миокарда, дополнительно опираясь на неблагоприятный семейный анамнез и наличие гиперхолестеринемии. Однако данные ЭКГ, Эхо-КГ и коронарографии

не выявили никаких признаков ишемии миокарда. Из анамнеза впоследствии выяснилось, что молодой человек активно занимается спортом и накануне поступления пробежал несколько миль, готовясь к марафону [20].

В экспериментальном исследовании на свиньях показано, что увеличение преднагрузки левого желудочка приводит к апоптозу и высвобождению тропонина I в отсутствие ишемии. Для повышения конечного диастолического давления животные получали фенилэфрин (300 мкг/мин) в течение 1 часа. Базовое высвобождение тропонина I было низким (16 ± 20 нг/л), но через 30 минут после повышения конечного диастолического давления концентрация тропонина I стала выше 99-го перцентиля, а через 1 час составила 856 ± 956 нг/л ($p = 0,01$) и оставалась повышенной через 24 часа (1462 ± 1691 нг/л). Патоморфологический анализ показал наличие апоптоза клеток миокарда ($31,3 \pm 11,9$ кардиомиоцитов/см² против $4,6 \pm 3,7$ кардиомиоцитов/см²; $p < 0,01$), который нормализовался через 24 часа ($6,2 \pm 5,6$ миоцитов/см²; $p = 0,46$) без признаков некроза [21, 22].

Везикулярный транспорт тропонинов. Сердечные тропонины в миокарде представлены двумя фракциями (пулами): 1) связанная (структурная) – в составе сократительного аппарата; 2) цитоплазматическая – свободно располагается в цитоплазме кардиомиоцитов и по объему составляет 3,5% от всей внутриклеточной массы для тропонина I и 7% – для тропонина T [23].

Исследования на гепатоцитах и кардиомиоцитах животных показали, что при начальных стадиях ишемии в отсутствие некроза на поверхности клеточной мембраны образуются везикулы (пузырьки), внутри которых находятся цитоплазматические белки, в том числе и тропонины. Высвобождение тропонинов происходит при разрыве этих пузырьков на поверхности кардиомиоцита. Schwartz P. с соавт. впервые изучили особенности образования везикул на поверхности мембран, культивируемых кардиомиоцитов при помощи электронной микроскопии и отметили значительное увеличение количество пузырьков через 30 мин после ишемии, по сравнению с исходным состоянием [24].

Данная гипотеза хорошо согласуется с концепцией двухфазного высвобождения тропонинов после необратимого повреждения. Начальная фаза связана с выделением цитоплазматического пула тропонинов. В случае же быстрого устранения причинного фактора (например, ишемии) – обратимое повреждение – везикулы с их содержимым возвращаются обратно и все на этом заканчивается. Но если ишемия более длительная, как например, при инфаркте миокарда, то наступает вторая фаза – на поверхности плазмалеммы кардиомиоцита происходит лавинообразное образование везикул с разрушением мембраны, параллельно с этим про-

исходит медленный лизис саркомера, в состав которого входит структурный пул тропонинов, циркуляция тропонинов в крови при этом гораздо более длительная [25].

Предполагается, что такие состояния как длительная/чрезмерная физическая нагрузка, психоэмоциональный стресс, а также ишемия и повышение нагрузки на миокард также сопровождаются выходом тропонинов посредством мембранных везикул.

Выход фрагментов протеолитической деградации тропонинов из кардиомиоцитов. Ткань миокарда, наряду с печенью и почками, являются важными органами, обеспечивающими кислотно-основной баланс за счет утилизации лактата. Образующаяся в больших количествах скелетными мышцами молочная кислота доставляется в печень, где под действием лактатдегидрогеназы превращается в пировиноградную кислоту, а затем и в глюкозу – цикл Кори. Ткань миокарда может использовать лактат в качестве источника энергии, который также благодаря действию лактатдегидрогеназы превращается в пируват. Пируват в дальнейшем превращается в ацетил-КоА, который поступает в митохондрии и сгорает в цикле Кребса [26]. Однако этот путь требует кислородного обеспечения и при нехватке кислорода не функционирует. В условиях длительной/чрезмерной физической нагрузки происходит усиленное производство и накопление лактата. Нарушение равновесия между спросом кардиомиоцитов в кислороде и способности его доставки по коронарным артериям приводит к кратковременной транзиторной ишемии и переходу миокарда на анаэробный процесс. В подобных условиях миокард, не только перестает утилизировать лактат, но и сам производит значительные количества лактата. Накопление молочной кислоты в кардиомиоцитах приводит к закислению внутриклеточной среды, что активирует протеолитические ферменты и каспазы (ферменты апоптоза), которые расщепляют саркомерные белки, в том числе и тропонины на более мелкие фрагменты, что позволит им пройти через интактную клеточную мембрану. В то же время, при ишемии, наряду с протеолизом тропонинов, происходит протеолиз белков клеточной мембраны, что приводит к повышенной проницаемости биомембраны и дополнительно способствует высвобождению тропонинов из кардиомиоцита.

Повышенная проницаемость клеточных мембран кардиомиоцитов. Предполагается два основных механизма: один из них был описан нами выше, и он связан с протеолитическим повреждением клеточных мембран при ишемии. Второй механизм выхода тропонинов, который возникает при растяжении миокарда, недостаточно изучен. Установлена взаимосвязь между повышением нагрузки на миокард и высвобождением тропонинов. По аналогии с выделением натрийуретических пептидов

(гормонов сердца) при хронической сердечной недостаточности из-за растяжения миокарда, происходит высвобождение тропонинов, которые при этом являются предикторами неблагоприятных сердечных событий [27]. Считается, что одну из главных ролей в этом процессе играют интегрины. Интегрины являются трансмембранными гликопротеиновыми рецепторами, которые обеспечивают связь между внутриклеточным и внеклеточным пространством. Было установлено, что интегрины вместе с сигнальными молекулами стимулируют растяжение миокарда. Hessel et al. (2008) с помощью специального пептида индуцировал активацию интегрин и обнаружил значимое повышение тропонина I по сравнению с контролем. Ишемические и некротические изменения авторами были исключены на основании нормальных концентраций лактатдегидрогеназы, лактата и данных микроскопии [28]. Было показано, что повышение преднагрузки сопровождается повышением тропонинов в отсутствие ишемии. Feng J. с соавт. экспериментально установил, что повышение преднагрузки сопровождается активацией эндогенного внутриклеточного фермента кальпаина, который вызывает протеолиз тропонина I на фрагменты с высвобождением их из миокарда. Повышение преднагрузки производилось при раздувании специального баллона, вставленного в полость левого желудочка крысы; отсутствие ишемии подтверждалось нормальными концентрациями лактата. Введение кальпептина – специфического ингибитора кальпаина, равно как и устранение преднагрузки снижало деградацию тропонина I, его высвобождение из миокарда, а также приводило к улучшению функции левого желудочка. Полученные данные указывают на возможность повышения тропонинов в отсутствие ишемии миокарда, в данном случае, как предполагают авторы, механическое напряжением миокарда привело к деградации тропонина и повышению мембранной проницаемости, что облегчило выделение тропонина I в кровь. Исследователи отмечают возможную важную роль данного механизма в патогенезе и возможной мишени для таргетной терапии сердечной недостаточности на фоне порока сердца по типу недостаточности створок клапанов [29].

Маломасштабный некроз клеток миокарда. При проведении МРТ с гадолиниевым контрастом у здоровых спортсменов не было выявлено очагов некро-склеротических изменений [30]. Несмотря на это, у некоторых спортсменов предполагается маломасштабный (субклинический) некроз, ввиду относительно ограниченной чувствительности данного метода функциональной диагностики. Аргументом в пользу гибели клеток миокарда при физических нагрузках высокой интенсивности служат, то, что концентрации кардиальных тропонинов при тяжелых нагрузках, в частности после марафонского забега могут повышаться в 8–10 раз [31].

Scherr J. с соавт. исследовали тропонин Т высокочувствительным методом (Roche Diagnostics) в крови марафонцев в динамике. Сразу после финиша уровни тропонина Т составили 0,031 нг/мл, что было примерно в 10 раз выше нормы, нормализация концентраций произошла спустя 72 часа. Примерно сходные тенденции показали сердечный белок, связывающий жирные кислоты и N-терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) [32].

Таким образом, появление высокочувствительных методов детекции тропонинов создает необходимость пересмотра и нормирования допустимых физических нагрузок для безопасности и последующего сохранения здоровья спортсменов, что нуждается в дальнейшем исследовании и уточнении. Еще одними предположительными причинами незначительных некрозов могут быть тяжелые психоэмоциональные стрессы, дисбалансы в нейрогормональной системе, а также субклинические воспаления тканей сердца (миокардиты и др.) [33].

Lazzarino A.I. с коллегами (2013) выявили взаимосвязь между повышением концентрации гормона стресса (кортизола) и выявлением тропонина Т по данным высокочувствительного метода (Roche Diagnostics) у здоровых участников исследования (ОШ: 3,98; 95% ДИ: 1,60 до 9,92; $p = 0,003$). Авторы подчеркивают необходимость дальнейших исследований для уточнения роли психоэмоционального стресса в патофизиологии кардиомиоцитов [34]. Стресс может быть, как триггером инфаркта миокарда, так и возникнуть у пациентов на фоне инфаркта (чувство страха смерти). С другой стороны, создаются трудности в дифференциальной диагностике острого инфаркта миокарда от транзиторной ишемии/стенокардии на фоне стресса, и повышенный высокочувствительный тропонин может привести к гипердиагностике.

2. Особенности циркуляции тропонинов в кровотоке

Важно понимать, что тропонины циркулируют в крови в виде гетерогенного пула: свободные (одиночные) молекулы тропонина Т и I, объединенные (бинарный и тройные) тропониновые комплексы, фрагменты протеолитического расщепления тропонинов, а также их окисленные, фосфорилированные и гликозилированные производные. Период полураспада тропонинов, вышедших в кровоток, по некоторым данным, составляет в среднем 1–2 часа [35].

Высвобождаемые в кровоток, кардиальные тропонины и/или их фрагменты, в отличие от многих биологически активных соединений не выполняют никаких регулирующих функций, а циркулируют некоторое время, служа специфическими биомаркерами повреждения миокарда, а затем элиминируются. Значимую роль в очищении крови от молекул тропонинов выполняют клетки ретикулоэндотелиальной

системы (преимущественно макрофаги селезенки). Предположительно, в условиях спленомегалии (гиперспленизма) по аналогии с ускоренным распадом форменных элементов крови, происходит усиленное расщепление сердечных тропонинов. Расщепление тропонинов под действием протеаз, происходящее в кардиомиоцитах в нормальных условиях, но усиливающееся при пограничных или патологических состояниях, облегчает их высвобождение.

Наряду с внутриклеточным расщеплением сердечных тропонинов (в кардиомиоците, макрофагах), протеолиз этих молекул происходит непосредственно в сосудистом русле. Недавно было обнаружено, что тропонины могут специфически расщепляться ферментом тромбином непосредственно в кровотоке. Введение специфического ингибитора тромбина не приводило к расщеплению тропонина Т [36]. Стоит предположить участие многих других протеолитических ферментов, в том числе и ферментов системы гемостаза в процессах внеклеточного разрушения тропонинов, что нуждается в дальнейшем изучении. Учитывая, что в нормальных условиях система гемостаза представляет собой тонкий баланс свертывающих и противосвертывающих механизмов, в условиях патологии и/или лекарственном вмешательстве происходит сдвиг равновесия в одну из сторон, что повлечет за собой опосредованное изменение в гетерогенной фракции циркулирующих фрагментов тропониновых белков. А это впоследствии может оказать влияние на результат анализа.

Katrakha I.A. et al. (2018) проводили серийные измерения образцов сыворотки крови, полученных от пациентов с ОИМ в течение 1–36 часов от момента появления болей в груди при помощи вестерн-блоттинга с моноклональными антителами специфичными к различным эпитопам тропонина I. Помимо свободного (интактного) тропонина I исследователи обнаружили еще 11 фрагментов данной молекулы с различной молекулярной массой и стабильностью в кровотоке. При изучении стабильности молекул отмечается, что наименее стабильными участками молекулы тропонина I являются N- и C- концевые области. В то же время центральные фрагменты более стабильны и приобретают высокую устойчивость к протеазам благодаря связыванию с тропонином С. Авторы обращают внимание на исключительную важность изучения процессов фрагментирования тропониновых молекул и их стабильности в различных условиях для разработки и совершенствования методов определения тропонинов [37].

Zahran S с соавт. (2018) исследовали образцы сыворотки/плазмы от 29 пациентов с различными типами инфаркта на предмет протеолитической деградации с использованием нескольких наборов иммуноферментного анализа, предназначенных для определения N-концевых, ядерных и C-концевых фрагментов тропонина I. Наибольшая степень

протеолитической деградации молекул тропонина I наблюдалась при ОИМ 1-го типа (при остром атеротромбозе) с подъемом сегмента ST, пациенты без подъема ST наряду с пациентами с ОИМ 2-го типа (при нарушении баланса в потребности и доставке кислорода) показали меньшую степень протеолитического расщепления. Наименьшая степень протеолитической деградации была у пациентов после проведенного перкутанного коронарного вмешательства. В итоге авторы сделали вывод, что степень протеолитической деградации является лучшим показателем ишемии и ОИМ, чем общий уровень сывороточного тропонина. Отмечено, что степень протеолитического расщепления тропонинов лучше коррелирует с тяжестью и прогнозом ОИМ, нежели общая концентрация тропонина I в сыворотке крови. Кроме того, данная работа свидетельствует о том, что можно проводить оценку качества лечения на основании определения степени фрагментирования тропонина I [38].

Исследования по изучению процессов деградации тропонинов объясняют плохую корреляцию результатов с клиническими данными и прогнозом пациентов при использовании коммерческих антител к нестабильным (быстро деградируемым) эпитопам на N- и C- концах тропонина I, по сравнению с тест-системами, которые применяют антитела к центральному (более стабильным) участкам молекулы. Дальнейшие исследования, посвященные внутри- и внеклеточному расщеплению тропонинов являются необходимым условием для улучшения и стандартизации тропониновых иммуноанализов. Наиболее важными целями подобных исследований, на наш взгляд, должны стать:

- 1) проведение клинических исследований для сравнительной оценки диагностической эффективности уже существующих высокочувствительных иммуноанализов;
- 2) поиск в крови и других биологических жидкостях фрагментов тропонинов, которые раньше всего высвобождаются при ишемии или ОИМ;
- 3) разработка антител к данным (наиболее ранним) фрагментам тропонинов, что позволит раньше диагностировать ОИМ;
- 4) изучение продолжительности жизни/циркуляции тропониновых фрагментов в кровотоке и биологических жидкостях для оптимизации лабораторной диагностики;
- 5) сравнительные исследования, которые, вероятно, позволят выявить наиболее специфичные фрагменты тропонинов именно для ОИМ, но не других состояний (физическая нагрузка, миокардиты, легочная эмболия и др.), которые могут сопровождаться повышением тропонинов при использовании существующих в настоящее время тест-систем и значительно затрудняют дифференциальную диагностику.

3. Элиминация сердечных тропонинов из крови

Ввиду небольших размеров (молекулярной массы) тропонинов и их фрагментов, элиминация данных молекул из кровотока осуществляется через почечный фильтр посредством клубочковой фильтрации. Нами найдено несколько работ по определению тропонинов в моче. Показано, что угнетение процессов фильтрации через гломерулярный фильтр вследствие хронической почечной недостаточности (ХПН), приводит к повышению тропонинов в кровотоке в отсутствие каких-либо повреждений кардиомиоцитов [39, 40].

Тем не менее, почечная фильтрация как главный механизм удаления кардиальных тропонинов из крови признавалась далеко не всеми учеными, ввиду отсутствия прямых доказательств [41, 42]. Недавнее исследование хорватских ученых под руководством Pervan P. (2017) при помощи высокочувствительного иммуноанализа (Abbott Architect) выявило тропонин I у всех обследуемых пациентов. Кроме того, было показано, что уровень высокочувствительного тропонина I был выше в моче гипертензивных пациентов, по сравнению с нормотензивными ($p = 0,0451$), а это по мнению авторов можно использовать в клинической практике для диагностики и мониторинга гипертонической болезни [43].

Артериальное давление (АД) прямо пропорционально ассоциировано с гломерулярной фильтрацией: повышение АД приводит к росту скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая является расчетным значением по концентрации эндогенного метаболита – креатинина. Учитывая, что при повышении АД концентрация тропонина в моче тоже повышается, это подтверждает прямую зависимость сывороточных концентраций сердечных тропонинов от СКФ. Снижение СКФ сопровождается повышением значений тропонинов в сыворотке крови. Подтверждением тому служат данные крупного исследования, в которое участвовало 2464 пациентов с ХПН. Участники с СКФ <30 мл/мин/1,73м² имели примерно в 3 раза более высокие значения высокочувствительного тропонина T, по сравнению теми пациентами, у которых СКФ составляло было больше 60 мл/мин [39]. Угнетение СКФ наблюдается не только при ХПН, но и при различных гипотензивных состояниях, которые являются полиэтиологичными (прием препаратов, шок и др.). Так при выраженном снижении АД, наблюдаемом при кардиогенном шоке, который чаще возникает при крупноочаговых инфарктах миокарда, уровни тропонинов в крови и длительность их циркуляции в повышенных концентрациях становятся выше, что также считается прогностически неблагоприятным признаком.

Понимание особенностей элиминации тропонинов имеет важное значение при использовании

быстрых алгоритмов диагностики или исключения ОИМ, что продемонстрировали Kavsak P.A. с соавт. (2018) в исследовании [44]. Концентрации высокочувствительного тропонина I (Abbot) и T (Roche) отрицательно коррелировали с СКФ: чем ниже СКФ, тем выше уровни тропонинов. При этом авторы отметили, что существующие на данный момент пороговые значения тропонинов (99 перцентиль) для исключения ОИМ подходят только для пациентов с СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м². А это свидетельствует о том, что повышенные значения сердечных тропонинов у пациентов с меньшей СКФ могут быть по причине, никак не связанной с ишемическим повреждением кардиомиоцитов, а это будет приводить к гипердиагностике ОИМ, а впоследствии к необязательным затратам на проведение ненужных лечебно-диагностических манипуляций. Становится очевидным, что для наиболее оптимального использования высокочувствительных анализов врачи должны в обязательном порядке учитывать СКФ [43]. Есть необходимость проведения дальнейших исследований с целью пересмотра пороговых концентраций тропонинов относительно различных значений СКФ. Возможна разработка отдельных диагностических алгоритмов исключения ОИМ для пациентов с ХПН.

Сообщается о том, что удаление тропониновых фрагментов происходит также через гематосаливарный барьер, хотя точный механизм этого не установлен. Предположительно это происходит путем ультрафильтрации небольших фрагментов протеолитической деградации тропонинов. Повышение концентрации тропонинов в кровотоке при ОИМ приводит к его повышению в ротовой жидкости [45]. В другом исследовании, проведенном Бунин В.А. с соавт. (2018) показано, что концентрации тропонина I в сыворотке крови и слюне пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) положительно связаны со стадией заболевания. Так, в слювенной жидкости у людей пожилого возраста без сердечно-сосудистой патологии среднее количество тропонина I составило 0,67 нг/мл. У пациентов с 1-й и 2-й стадией развития ИБС средняя концентрация тропонина I достоверно возрастала соответственно в 2 и 3,4 раза (до 1,37 и 2,28 нг/мл). У лиц с 3-й стадией ИБС средняя концентрация тропонина I повышалась в 5,1 раза (до 3,42 нг/мл) [46]. Подобные сведения можно использовать для неинвазивной диагностики и мониторинга ИБС и инфаркта миокарда.

В нескольких исследованиях кардиальные биомаркеры, в том числе и тропонины были обнаружены при посмертной экспертизе в ликворе и перикардиальной жидкости, что может быть полезным для оценки тяжести повреждения миокарда. Поступление тропонинов в перикардиальную жидкость обусловлено близостью расположения, более высокие

концентрации отмечаются при трансмуральных инфарктах миокарда. Наличие тропонинов в спинномозговой жидкости свидетельствует об их способности проходить через гематоэнцефалический барьер [47, 48].

Stefanovic V. с коллегой обнаружили кардиальный тропонин Т в амниотической (околоплодной) жидкости, при этом его концентрация положительно коррелировала с эритропоезином ($r = 0,526$; $p = 0.003$), который вырабатывается в клетках юкстагломерулярного аппарата почек в ответ на гипоксию. Авторы считают, что определение тропонинов в амниотической жидкости следует проводить при патологической беременности для диагностики гипоксии плода, повреждения миокарда и пороков развития [49].

4. Циркадные особенности колебаний концентраций кардиальных тропонинов

Циркадная вариация концентраций характерна для большинства аналитов. Наибольшая выраженность суточных колебаний наблюдается в уровнях гормональных показателей и субстанций метаболизма, на которые эти гормоны оказывают свое влияние. В нескольких работах показано наличие циркадной колебании концентрации тропонинов, на основании которых сложилось мнение, что их нужно учитывать при установке значений 99-го перцентиля, и дельты прироста концентрации тропонинов у пациентов, доставленных в отделение неотложной помощи с подозрением на острый инфаркт миокарда [50]. Эта необходимость обусловлена тем, что используемые ранние алгоритмы диагностики ишемии миокарда основаны на учете очень низких концентраций тропонинов [2, 3] и даже их незначительные изменения ввиду циркадных особенностей могут привести к ложноположительной или ложноотрицательной интерпретации результатов анализа.

Недавно было показано, что тропонин Т, определяемый высокочувствительным методом (Roche Diagnostics), имеет суточную колебанию концентраций: максимальные уровни высокочувствительного тропонина Т определяются в утренние часы (8:00), затем наблюдается их снижение и достигает минимальных значений примерно к 20:00, после чего опять начинается плавный прирост концентрации, которая опять достигнет максимума утром. Средние значения утром и вечером составили 16,2 нг/л и 12,1 нг/л. Авторы считают, что суточный ритм высвобождения тропонинов (по данным высокочувствительных методов) следует учитывать для целей скрининга [51].

В некоторых случаях циркадные особенности тропонинов способны повлиять на диагностическую точность для ОИМ. Так, van der Linden N. (2016) оценил суточное колебание концентраций

hs-TnT и hs-TnI у пожилой пациентки с тяжелой хронической почечной недостаточностью (СКФ = 14 мл/мин). Концентрация сердечного тропонина Т в сыворотки крови была хронически повышена в течение многих лет при отсутствии острых коронарных событий, что подчеркивает роль почек в элиминации тропонинов. Изменения уровней тропонина Т в течение суток соответствовали предыдущему исследованию с пиковыми концентрациями утром и постепенным снижением к вечеру. Максимальные колебания концентраций тропонина Т в течение суток составили 50,9 нг/л, а в течение одного часа – до 20 нг/мл. Одночасовые дельта-изменения уровней тропонина Т несколько раз в день превысили дельта-значения в разработанных одночасовых и трехчасовых алгоритмах диагностики ОИМ. Иными словами, в данном случае циркадные колебания концентраций тропонина Т имитировали кинетику тропонина Т, характерную для ОИМ, что могло бы привести к гипердиагностике [52].

Работы, посвященные циркадным особенностям, немногочисленны и есть необходимость дальнейшего изучения, особенно, для современных высоко- и ультрачувствительных тест-систем. При установлении значимых влияний это следует отразить в диагностических алгоритмах ОИМ. При окончательном подтверждении того факта, что утренние значения тропонинов выше вечерних, для тех пациентов, которые будут поступать утром с подозрением на ОИМ следует использовать более высокие значения отсечки (99 перцентиля). Так, например, на данный момент циркадные особенности подробно изучены и с успехом применяются для ряда гормональных показателей в эндокринологии.

Суточная вариабельность концентраций, характерная для сердечного тропонина Т соответствует циркадной организации кардиоваскулярной системы и системы гемостаза. Показано, что частота сердечных сокращений, артериальное давление, сосудистое сопротивление, протромботическая тенденция, агрегационная способность тромбоцитов, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, активность симпатoadреналовой системы, уровни катехоламинов и кортизола повышаются в утренние часы, что эволюционно сложилось и необходимо для нормального функционирования в период бодрствования. Однако это имеет важные последствия для патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний: частота сердечно-сосудистых катастроф достоверно выше в утренние часы. Максимальное число случаев ОИМ приходится на утренне-дневной временной промежуток (8:00–12:00). Было обнаружено, что у пациентов, поступающих в утренние часы, размер очага ОИМ выше по сравнению с поступившими в вечерне-ночное время, что связывают с более сильной активностью симпатoadреналовой системы [53, 54].

Заключение

Принимая во внимание все вышесказанное можно сделать вывод, что концентрация кардиальных тропонинов в определенный момент времени при взятии крови у пациента зависит от многих метаболических особенностей (высвобождения, циркуляции, расщепления и удаления, циркадных особенностей). Это необходимо понимать для того, чтобы использовать быстрые алгоритмы диагностики и исключения острого инфаркта миокарда, которые основаны на незначительных приростах концентрации (нескольких нг/л) в течение первых часов. Стоит понимать, что некоторые из вышеперечисленных факторов могут привести к искажению результата, в связи чем, необходимы дополнительные фундаментальные исследования метаболических особенностей кардиальных тропонинов для улучшения диагностического процесса. По данным проведенного литературного обзора, значимо-влияющими особенностями, которые могут привести к диагностическим ошибкам, следует считать высвобождение тропонинов при стрессе, транзиторной ишемии и процессах апоптоза кардиомиоцитов; нарушенную ренальную элиминацию, которая может зависеть концентрацию тропонинов в отсутствии

повреждения кардиомиоцитов; а также циркадные особенности. Дальнейшее изучение особенностей циркуляции тропонинов в кровотоке, продолжительность жизни тропониновых важны для разработки новых тест-систем (например, создание антител к тем тропониновым фрагментам, которые раньше всего появляются в крови при инфаркте миокарда и отличаются наибольшей продолжительностью жизни при определенных условиях). Определение тропонинов в других биологических жидкостях (перикардиальной, спинномозговой, амниотической, моче и ротовой жидкости) открывает новые вопросы и перспективы.

Конфликт интересов

А.М. Чаулин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Карслян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Григорьева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Нурбалтаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Дупляков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы статьи заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Чаулин Алексей Михайлович, врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», ассистент кафедры гистологии и эмбриологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация;

Карслян Лиля Степановна, кандидат медицинских наук, заведующая клинко-диагностической лабораторией Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация;

Григорьева Екатерина Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Российская Федерация;

Нурбалтаева Дона Адылбековна, врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Российская Федерация;

Дупляков Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии

Author Information Form

Chaulin Aleksey M., MD, pathologist at the Clinical and Diagnostic Laboratory, Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation; lecturer assistant at the Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation;

Karslyan Lilia S., PhD, Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory, Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Basic and Clinical Biochemistry, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation;

Grigorieva Ekaterina V., MD, pathologist at the Clinical and Diagnostic Laboratory, Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation;

Nurbaltaeva Dona A., MD, pathologist at the Clinical and Diagnostic Laboratory, Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation;

Duplyakov Dmitrii V., PhD, Director Deputy for Medical Issues, Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation; Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация.

Вклад авторов в статью

ЧАМ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

КЛС – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ГЕВ – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

НДА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

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

Author Contribution Statement

ChAM – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

KLS – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

GEV – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

NDA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

DVD – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jaffe A.S. Troponin – past, present, and future. *Curr. Probl. Cardiol.* 2012; 37 (6): 209-228. doi: 10.1016/j.cprcardiol.2012.02.002
- Westermann D., Neumann J.T., Sorensen N.A., Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017; 14(8): 472-483. doi: 10.1038/nrcardio.2017.48
- Вельков В.В. Новые международные критерии инфаркта миокарда и высокочувствительные тропонины: новые возможности и новые проблемы. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; 59 (1): 43-53.
- Jaffe A.S., Wu A.H.B. Troponin Release – Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? *Clin. Chem.* 2012; 58(1): 1148-1150. DOI: 10.1373/clinchem.2011.173070
- Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S., Zdunek S., Barnabe-Heider F., Walsh S. et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science.* 2009; 324 (5923): 98-102. doi: 10.1126/science.1164680
- White H.D. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57 (24): 2406-2408. doi:10.1016/j.jacc.2011.01.029
- Bergmann O., Zdunek S., Frisen J., Bernard S., Druid H., Jovinge S. Cardiomyocyte renewal in humans. *Circulation Research.* 2012; 110 (1): e17-8. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.259598
- Eschenhagen T., Bolli R., Braun T., Field L.J., Fleischmann B.K., Frisen J. et al. Cardiomyocyte Regeneration: A Consensus Statement. *Circulation.* 2017; 136 (7): 680-686. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343
- Докшин П.М., Карпов А.А., Эйвазова Ш.Д., Пузанов М.В., Костарева А.А., Галагудза М.М., Малашичева А.Б. Активация стволовых клеток сердца при инфаркте миокарда. Цитология. 2018; 60 (2): 81-88. doi: 10.1134/S1990519X18030045
- Waring C.D., Vicinanza C., Papalamprou A., Smith A.J., Purushothaman S., Goldspink D.F., et al. The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. *Eur Heart J.* 2014; 35 (39): 2722-2731. doi: 10.1093/eurheartj/ehs338
- Rovira M., Borrás D.M., Marques I.J., Puig C., Planas J.V. Physiological Responses to Swimming-Induced Exercise in the Adult Zebrafish Regenerating Heart. *Frontiers in Physiology.* 2018; 9: 1362. doi: 10.3389/fphys.2018.01362
- Narula J., Haider N., Virmani R., DiSalvo T.G., Kolodgie F.D., Hajjar R.J., et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 1996; 335 (16): 1182-1189. doi: 10.1056/NEJM199610173351603
- Kyrylkova K., Kyryachenko S., Leid M., Kioussi C. Detection of apoptosis by TUNEL assay. *Methods Mol Biol.* 2012; 887: 41-47. doi: 10.1007/978-1-61779-860-3_5
- Амельчугова О.С., Салмина А.Б., Цуканов В.В., Михуткина С.В. применение метода TUNEL для детекции апоптоза в слизистой оболочке желудка. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2007; 72 (5): 11-13.
- Weil B.R., Young R.F., Shen X., Suzuki G., Qu J., Malhotra S., Canty J.M.Jr. Brief myocardial ischemia produces cardiac troponin I release and focal myocyte apoptosis in the absence of pathological infarction in swine. *JACC Basic Transl Sci.* 2017; 2 (2): 105-114. doi: 10.1016/j.jacbs.2017.01.006
- Cheng W., Li B., Kajstura J., Li P., Wolin M.S., Sonnenblick E.H. et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *The Journal of Clinical Investigation.* 1995; 96 (5): 2247-2259. doi: 10.1172/JCI118280
- Singh K., Communal C., Sawyer D.B., Colucci W.S. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. *Cardiovasc Res.* 2000; 45 (3): 713-719. https://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00370-3
- Singh K., Xiao L., Remondino A., Sawyer D.B., Colucci W.S. Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *Journal of Cellular Physiology.* 2001; 189 (3): 257-265. doi: 10.1002/jcp.10024
- Xiao R.P., Tomhave E.D., Wang D.J., Ji X., Boluyt M.O., Cheng H., et al. Age-associated reductions in cardiac beta1- and beta2-adrenergic responses without changes in inhibitory G proteins or receptor kinases. *The Journal of Clinical Investigations.* 1998; 101 (6): 1273-1282. doi: 10.1172/JCI1335
- Manjunath L., Yeluru A., Rodriguez F. 27-Year-Old Man with a Positive Troponin: A Case Report. *Cardiology and Therapy.* 2018; 7 (2): 197-204. doi: 10.1007/s40119-018-0120-3
- Weil B.R., Suzuki G., Young R.F., Iyer V., Canty J.M.Jr. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction after transient pressure overload. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71 (25): 2906-2916. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.029

22. Ni L., Wehrens X.H.T. Cardiac troponin I-more than a biomarker for myocardial ischemia? *Annals of Translational Medicine*. 2018; 6 (1): S17. doi: 10.21037/atm.2018.09.07
23. Adams J.E .3rd., Bodor G.S., Davila-Roman V.G., Delmez J.A., Apple F.S., Ladenson J.H., Jaffe A.S. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993; 88 (1): 101-106. doi: 10.1161/01.CIR.88.1.101
24. Schwartz P., Piper H.M., Spahr R., Spieckermann P.G. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *Am J Pathol*. 1984; 115 (3): 349-361.
25. Hickman P.E., Potter J.M., Aroney C., Koerbin G., Southcott E., Wu A.H.B., Roberts M.S. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clinica Chimica Acta*. 2010; 411: 318-323. doi:10.1016/j.cca.2009.12.009
26. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. Т. 2. Биоэнергетика и метаболизм. М.: Бином; 2011. 694 с.
27. Fonarow G.C., Adams K.F., Abraham W.T., Yancy C.W., Boscaccia W.J. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. Classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005; 293 (5): 572-580. doi:10.1001/jama.293.5.572
28. Hessel M.H.M., Atsma D.E., van der Valk E.J.M., Bax W.H., Schalij M.J., van der Laars A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Eur J Physiol*. 2008; 455 (4): 979-986. doi:10.1007/s00424-007-0354-8
29. Feng J., Schaus B.J., Fallavollita J.A., Lee T.-C., Canty Jr J.M.Jr. Preload Induces Troponin I Degradation Independently of Myocardial Ischemia. *Circulation*. 2001; 103 (16): 2035-2037. doi: 10.1161/01.CIR.103.16.2035
30. O'Hanlon R., Wilson M., Wage R., Smith G., Alpendurada F.D. et al. Troponin release following endurance exercise: is inflammation the cause? a cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010; 12 (1): 38. doi:10.1186/1532-429X-12-38
31. Mingels A., Jacobs L., Michielsen E., Swaanenburg J., Wodzig W., van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem*. 2009; 55 (1): 101-108. doi: 10.1373/clinchem.2008.106427
32. Scherr J., Braun S., Schuster T., Hartmann C., Moehlenkamp S., Wolfarth B., Pressler A., Halle M. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2011; 43 (10): 1819-1827. doi: 10.1249/MSS.0b013e31821b12eb
33. French J.K., White H.D. Clinical implications of the new definition of myocardial infarction. *Heart*. 2004; 90 (1): 99-106. doi: http://dx.doi.org/10.1136/heart.90.1.99
34. Lazzarino A.I., Hamer M., Gaze D., Collinson P., Steptoe A. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (18): 1694-1701. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.070
35. Katus H.A., Remppis A., Looser S., Hallermeier K., Scheffold T., Kubler W. Enzyme linked immune assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol*. 1989; 21 (12): 1349-1353. doi:10.1016/0022-2828(89)90680-9
36. Katrukha I.A., Kogan A. E., Vylegzhanina A.V., Serebryakova M.V. Koshkina E.V., Bereznikova A.V., Katrukha A.G. Thrombin-mediated degradation of human cardiac troponin T. *Clin Chem*. 2017; 63 (6): 1094-1100. doi: 10.1373/clinchem.2016.266635
37. Katrukha I.A., Kogan A.E., Vylegzhanina A.V., Kharitonov A.V., Tamm N.N., Filatov V.L. et al. Full-size cardiac troponin I and its proteolytic fragments in blood of patients with acute myocardial infarction: antibody selection for assay development. *Clin Chem*. 2018; 64 (7): 1104-1112. doi: 10.1373/clinchem.2017.286211
38. Zahran S., Figueiredo V.P., Graham M.M., Schulz R., Hwang P.M. Proteolytic digestion of serum cardiac troponin I as marker of ischemic severity. *JALM*; 2018. doi:10.7939/R30K26R76
39. Dubin R.F., Li Y., He J., Jaar B.G., Kallem R., Lash J.P. et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol*. 2013; 14: 229. doi: 10.1186/1471-2369-14-229
40. Ahmadi F., Dolatkhani F., Lessan-Pezeshki M., Mahdavi-Mazdeh M., Abbasi M.R. Mohebi-Nejad A. Cardiac troponins in patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients without acute cardiac symptoms. *Iran J Kidney Dis*. 2014; 8 (1): 31-36.
41. Ziebig R., Lun A., Hoher B., Priem F., Altermann C., Asmus G. et al. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem*. 2003; 49 (7): 1191-1193. doi: 10.1373/49.7.1191
42. Ellis K., Dreisbach A.W., Lertora J. Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease. *South Med J*. 2001; 94 (10): 993-996.
43. Pervan P., Svagusa T., Prkacin I., Savuk A., Bakos M., Perkov S. Urine high-sensitive troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae*. 2017; 13 (3): 62-64. doi:10.22514/SV133.062017.13
44. Kavsak P.A., Worster A., Shortt C., Ma J., Clayton N., Sherbino J. et al. Performance of high-sensitivity cardiac troponin in the emergency department for myocardial infarction and a composite cardiac outcome across different estimated glomerular filtration rates. *Clinica Chimica Acta*. 2018; 479: 166-170. doi: 10.1016/j.cca.2018.01.034.
45. Mishra V., Patil R., Khanna V., Tripathi A., Singh V., Pandey S., Chaurasia A. Evaluation of salivary cardiac troponin I as potential marker for detection of acute myocardial infarction. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018; 12 (7): 44-47. doi: 10.7860/JCDR/2018/32109.11791
46. Бунин В.А., Козлов К.Л., Линькова Н.С., Пальцева Е.М. Повышение концентрации тропонина-I в слюне пациентов с ишемической болезнью сердца коррелирует со стадией развития заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 6 (S4): 13-14.
47. Wang Q., Michiue T., Ishikawa T., Zhu B.L., Maeda H. Combined analyses of creatine kinase MB, cardiac troponin I and myoglobin in pericardial and cerebrospinal fluids to investigate myocardial and skeletal muscle injury in medicolegal autopsy cases. *Leg Med (Tokyo)*. 2011; 13 (5): 226-232. doi: 10.1016/j.legalmed.2011.05.002
48. Chen J.H., Inamori-Kawamoto O., Michiue T., Ikeda S., Ishikawa T., Maeda H. Cardiac biomarkers in blood, and pericardial and cerebrospinal fluids of forensic autopsy cases: A reassessment with special regard to postmortem interval; *Leg Med (Tokyo)*. 2015; 17 (5): 343-350. doi: 10.1016/j.legalmed.2015.03.007
49. Stefanovic V., Loukovaara M. Amniotic fluid cardiac troponin T in pathological pregnancies with evidence of chronic fetal hypoxia. *Croat Med J*. 2005; 46 (5): 801-807.
50. Aakre K.M., Roraas T., Petersen P.H., Svarstad E., Sellevoll H., Skadberg O., et al. Weekly and 90-minute biological variations in cardiac troponin T and cardiac troponin I in hemodialysis patients and healthy controls. *Clin Chem*. 2014; 60 (6): 838-847. doi: 10.1373/clinchem.2013.216978
51. Klinkenberg L.J.J., Wildi K., van der Linden N., Kouw I.W.K., Niens M., Twerenbold R. et al. Diurnal rhythm of cardiac troponin: consequences for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 2016; 62 (12): 1602-1611. doi: 10.1373/clinchem.2016.257485
52. van der Linden N., Cornelis T., Klinkenberg L.J.J., Kimenai D.M., Hilderink J.M., Litjens E.J.R. Strong diurnal rhythm of troponin T, but not troponin I, in a patient with renal dysfunction. *International journal of cardiology*. 2016; 221: 287-288. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.268
53. Снежицкий В.А., Побиванцева Н.Ф. Циркадные ритмы в кардиологической практике. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013; 3: 9-13.
54. Зенина О.Ю., Макарова И.И., Игнатова Ю.П., Аксенова А.В. Хронофизиология и хронопатология сердечно-сосудистой системы (обзор литературы). *Экология человека*. 2017; 1: 25-33.

REFERENCES

- Jaffe A.S. Troponin – past, present, and future. *Curr. Probl. Cardiol.* 2012; 37 (6): 209-228. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2012.02.002
- Westermann D., Neumann J.T., Sorensen N.A., Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017; 14(8): 472-483. doi: 10.1038/nrcardio.2017.48
- Velkov V.V. The new international criteria of cardiac infarction and highly sensitive troponins: new possibilities and new problems. *Klinicheskaia laboratornaia diagnostika* 2014; (1): 43-53. (in Russian)
- Jaffe A.S., Wu A.H.B. Troponin Release – Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? *Clin. Chem.* 2012; 58(1): 1148-1150. DOI: 10.1373/clinchem.2011.173070
- Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S., Zdunek S., Barnabe-Heider F., Walsh S. et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science.* 2009; 324 (5923): 98-102. doi: 10.1126/science.1164680
- White H.D. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57 (24): 2406-2408. doi:10.1016/j.jacc.2011.01.029
- Bergmann O., Zdunek S., Frisen J., Bernard S., Druid H., Jovinge S. Cardiomyocyte renewal in humans. *Circulation Research.* 2012; 110 (1): e17-8. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.259598
- Eschenhagen T., Bolli R., Braun T., Field L.J., Fleischmann B.K., Frisen J. et al. Cardiomyocyte Regeneration: A Consensus Statement. *Circulation.* 2017; 136 (7): 680-686. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343
- Docshin P.M., Karpov A.A., Eyvazova Sh.D., Puzanov M.V., Kostareva A.A., Galagudza M.M., Malashicheva A.B. Activation of cardiac stem cells in myocardial infarction. *Tsitologiya.* 2018; 60 (2): 81-88. (in Russian). doi: 10.1134/S1990519X18030045
- Waring C.D., Vicinanza C., Papalamprou A., Smith A.J., Purushothaman S., Goldspink D.F., et al. The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. *Eur Heart J.* 2014; 35 (39): 2722-2731. doi: 10.1093/eurheartj/ehs338
- Rovira M., Borrás D.M., Marques I.J., Puig C., Planas J.V. Physiological Responses to Swimming-Induced Exercise in the Adult Zebrafish Regenerating Heart. *Frontiers in Physiology.* 2018; 9: 1362. doi: 10.3389/fphys.2018.01362
- Narula J., Haider N., Virmani R., DiSalvo T.G., Kolodgie F.D., Hajjar R.J., et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 1996; 335 (16): 1182-1189. doi: 10.1056/NEJM199610173351603
- Kyrylkova K., Kyryachenko S., Leid M., Kioussi C. Detection of apoptosis by TUNEL assay. *Methods Mol Biol.* 2012; 887: 41-47. doi: 10.1007/978-1-61779-860-3_5
- Amelchugova O.S., Salmina A.B., Tsukanov V.V., Mihutkina S.V. TUNEL method application in gastric mucosa apoptosis detection. *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2007; 72 (5): 11-13. (In Russian)
- Weil B.R., Young R.F., Shen X., Suzuki G., Qu J., Malhotra S., Canty J.M.Jr. Brief myocardial ischemia produces cardiac troponin I release and focal myocyte apoptosis in the absence of pathological infarction in swine. *JACC Basic Transl Sci.* 2017; 2 (2): 105-114. doi: 10.1016/j.jacbs.2017.01.006
- Cheng W., Li B., Kajstura J., Li P., Wolin M.S., Sonnenblick E.H. et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *The Journal of Clinical Investigation.* 1995; 96 (5): 2247-2259. doi: 10.1172/JCI118280
- Singh K., Communal C., Sawyer D.B., Colucci W.S. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. *Cardiovasc Res.* 2000; 45 (3): 713-719. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(99\)00370-3](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00370-3)
- Singh K., Xiao L., Remondino A., Sawyer D.B., Colucci W.S. Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *Journal of Cellular Physiology.* 2001; 189 (3): 257-265. doi: 10.1002/jcp.10024
- Xiao R.P., Tomhave E.D., Wang D.J., Ji X., Boluyt M.O., Cheng H., et al. Age-associated reductions in cardiac beta1- and beta2-adrenergic responses without changes in inhibitory G proteins or receptor kinases. *The Journal of Clinical Investigations.* 1998; 101 (6): 1273-1282. doi: 10.1172/JCI1335
- Manjunath L., Yeluru A., Rodriguez F. 27-Year-Old Man with a Positive Troponin: A Case Report. *Cardiology and Therapy.* 2018; 7 (2): 197-204. doi: 10.1007/s40119-018-0120-3
- Weil B.R., Suzuki G., Young R.F., Iyer V., Canty J.M.Jr. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction after transient pressure overload. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71 (25): 2906-2916. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.029
- Ni L., Wehrens X.H.T. Cardiac troponin I-more than a biomarker for myocardial ischemia? *Annals of Translational Medicine.* 2018; 6 (1): S17. doi: 10.21037/atm.2018.09.07
- Adams J.E .3rd., Bodor G.S., Davila-Roman V.G., Delmez J.A., Apple F.S., Ladenson J.H., Jaffe A.S. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation.* 1993; 88 (1): 101-106. doi: 10.1161/01.CIR.88.1.101
- Schwartz P., Piper H.M., Spahr R., Spieckermann P.G. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *Am J Pathol.* 1984; 115 (3): 349-361.
- Hickman P.E., Potter J.M., Aroney C., Koerbin G., Southcott E., Wu A.H.B., Roberts M.S. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clinica Chimica Acta.* 2010; 411: 318-323. doi:10.1016/j.cca.2009.12.009
- Nelson D., Cox M. *Lehninger Principles of Biochemistry.* Vol. 2. Bioenergetics and metabolism. M.: Binom; 2011. 694 p. (in Russian)
- Fonarow G.C., Adams K.F., Abraham W.T., Yancy C.W., Boscardia W.J. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. Classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005; 293 (5): 572-580. doi:10.1001/jama.293.5.572
- Hessel M.H.M., Atsma D.E., van der Valk E.J.M., Bax W.H., Schalij M.J., van der Laars A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Eur J Physiol.* 2008; 455 (4): 979-986. doi:10.1007/s00424-007-0354-8
- Feng J., Schaus B.J., Fallavollita J.A., Lee T.-C., Cantyjr J.M.Jr. Preload Induces Troponin I Degradation Independently of Myocardial Ischemia. *Circulation.* 2001; 103 (16): 2035-2037. doi: 10.1161/01.CIR.103.16.2035
- O'Hanlon R., Wilson M., Wage R., Smith G., Alpenderura F.D. et al. Troponin release following endurance exercise: is inflammation the cause? a cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2010; 12 (1): 38. doi:10.1186/1532-429X-12-38
- Mingels A., Jacobs L., Michielsen E., Swaanenburg J., Wodzig W., van Diejen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem.* 2009; 55 (1): 101-108. doi: 10.1373/clinchem.2008.106427
- Scherr J., Braun S., Schuster T., Hartmann C., Moehlenkamp S., Wolfarth B., Pressler A., Halle M. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 2011; 43 (10): 1819-1827. doi: 10.1249/MSS.0b013e31821b12eb
- French J.K., White H.D. Clinical implications of the new definition of myocardial infarction. *Heart.* 2004; 90 (1): 99-106. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/heart.90.1.99>
- Lazzarino A.I., Hamer M., Gaze D., Collinson P., Steptoe A. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (18): 1694-1701. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.070
- Katus H.A., Remppis A., Looser S., Hallermeier K., Scheffold T., Kubler W. Enzyme linked immune assay of cardiac

troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol.* 1989; 21 (12): 1349-1353. doi:10.1016/0022-2828(89)90680-9

36. Katrukha I.A., Kogan A. E., Vylegzhanina A.V., Serebryakova M.V. Koshkina E.V., Bereznikova A.V., Katrukha A.G. Thrombin-mediated degradation of human cardiac troponin T. *Clin Chem.* 2017; 63 (6): 1094-1100. doi: 10.1373/clinchem.2016.266635

37. Katrukha I.A., Kogan A.E., Vylegzhanina A.V., Kharitonov A.V., Tamm N.N., Filatov V.L. et al. Full-size cardiac troponin I and its proteolytic fragments in blood of patients with acute myocardial infarction: antibody selection for assay development. *Clin Chem.* 2018; 64 (7): 1104-1112. doi: 10.1373/clinchem.2017.286211

38. Zahran S., Figueiredo V.P., Graham M.M., Schulz R., Hwang P.M. Proteolytic digestion of serum cardiac troponin I as marker of ischemic severity. *JALM;* 2018. doi:10.7939/R30K26R76

39. Dubin R.F., Li Y., He J., Jaar B.G., Kallem R., Lash J.P. et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol.* 2013; 14: 229. doi: 10.1186/1471-2369-14-229

40. Ahmadi F., Dolatkhan F., Lessan-Pezeshki M., Mahdavi-Mazdeh M., Abbasi M.R. Mohebi-Nejad A. Cardiac troponins in patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients without acute cardiac symptoms. *Iran J Kidney Dis.* 2014; 8 (1): 31-36.

41. Ziebig R., Lun A., Hoher B., Priem F., Altermann C., Asmus G. et al. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem.* 2003; 49 (7): 1191-1193. doi: 10.1373/49.7.1191

42. Ellis K., Dreisbach A.W., Lertora J. Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease. *South Med J.* 2001; 94 (10): 993-996.

43. Pervan P., Svagusa T., Prkacin I., Savuk A., Bakos M., Perkov S. Urine high-sensitive troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae.* 2017; 13 (3): 62-64. doi:10.22514/SV133.062017.13

44. Kavsak P.A., Worster A., Shortt C., Ma J., Clayton N., Sherbino J. et al. Performance of high-sensitivity cardiac troponin in the emergency department for myocardial infarction and a composite cardiac outcome across different estimated glomerular filtration rates. *Clinica Chimica Acta.* 2018; 479: 166-170. doi: 10.1016/j.cca.2018.01.034.

45. Mishra V., Patil R., Khanna V., Tripathi A., Singh V., Pandey S., Chaurasia A. Evaluation of salivary cardiac

troponin I as potential marker for detection of acute myocardial infarction. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2018; 12 (7): 44-47. doi: 10.7860/JCDR/2018/32109.11791

46. Bunin V.A., Kozlov K.L., Linkova N.S., Paltseva E.M. An increase in troponin-I concentration in the saliva of patients with coronary heart disease correlates with the stage of disease development. *Kompleksnye problemy serdecno-sosudistyh zabolevanij.* 2017; 6 (S4): 13-14. (in Russian)

47. Wang Q., Michiue T., Ishikawa T., Zhu B.L., Maeda H. Combined analyses of creatine kinase MB, cardiac troponin I and myoglobin in pericardial and cerebrospinal fluids to investigate myocardial and skeletal muscle injury in medicolegal autopsy cases. *Leg Med (Tokyo).* 2011; 13 (5): 226-232. doi: 10.1016/j.legalmed.2011.05.002

48. Chen J.H., Inamori-Kawamoto O., Michiue T., Ikeda S., Ishikawa T., Maeda H. Cardiac biomarkers in blood, and pericardial and cerebrospinal fluids of forensic autopsy cases: A reassessment with special regard to postmortem interval; *Leg Med (Tokyo).* 2015; 17 (5): 343-350. doi: 10.1016/j.legalmed.2015.03.007

49. Stefanovic V., Loukovaara M. Amniotic fluid cardiac troponin T in pathological pregnancies with evidence of chronic fetal hypoxia. *Croat Med J.* 2005; 46 (5): 801-807.

50. Aakre K.M., Roraas T., Petersen P.H., Svarstad E., Sellevoll H., Skadberg O., et al. Weekly and 90-minute biological variations in cardiac troponin T and cardiac troponin I in hemodialysis patients and healthy controls. *Clin Chem.* 2014; 60 (6): 838-847. doi: 10.1373/clinchem.2013.216978

51. Klinkenberg L.J.J., Wildi K., van der Linden N., Kouw I.W.K., Niens M., Twerenbold R. et al. Diurnal rhythm of cardiac troponin: consequences for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 2016; 62 (12): 1602-1611. doi: 10.1373/clinchem.2016.257485

52. van der Linden N., Cornelis T., Klinkenberg L.J.J., Kimenai D.M., Hilderink J.M., Litjens E.J.R. Strong diurnal rhythm of troponin T, but not troponin I, in a patient with renal dysfunction. *International journal of cardiology.* 2016; 221: 287-288. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.268>

53. Snezhitskiy VA, Pobivantseva NF. Circadian rhythms in cardiological practice. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2013; 3: 9-13 (In Russian)

54. Zenina O.Yu., Makarova I.I., Ignatova Yu.P., Aksenova A.V. Chronophysiology and Chronopathology of Cardiovascular System (Literature Review). *Ekologiya cheloveka (Human Ecology).* 2016, 1: 25-33 (In Russian)

Для цитирования: А.М. Чаулин, Л.С. Карслян, Е.В. Григорьева, Д.А. Нурбалтаева, Д.В. Дупляков. 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

To cite: A.M. Chaulin, L.S. Karslyan, E.V. Grigorieva, D.A. Nurbaltaeva, D.V. Duplyakov. *Metabolism of cardiac troponins (literature review). Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019; 8 (4): 103-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115



УДК 616.12-071.2

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-116-126

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИИ

М.М. Петрова¹, О.Д. Остроумова^{2,3}, М.С. Черняева⁴ ✉

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022; ²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4, Москва, Российская Федерация, 119435; ³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр», ул. 1-я Леонова, 16, Москва, Российская Федерация, 129226; ⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Маршала Тимошенко 19, стр. 1а, Москва, Российская Федерация, 121359

Основные положения

• Под термином ортостатической гипотензии (ОГ) принято считать устойчивое снижение систолического артериального давления на ≥ 20 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления на ≥ 10 мм рт.ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение (положение стоя) из положения лежа. ОГ является независимым предиктором смерти от всех причин и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а её распространенность варьирует в зависимости от возраста пациентов и наличия ряда сопутствующих заболеваний. Для рациональной терапии ОГ необходимо выявлять пациентов, находящихся в группе риска развития ОГ и проводить правильные диагностические мероприятия для верификации диагноза и установки причины возникновения нарушений гемодинамики при ортостазе.

Резюме

На сегодняшний день имеется много литературных данных, о том, что частота встречаемости ортостатической гипотензии (ОГ) увеличивается с возрастом и при наличии сопутствующей патологии. Кроме того, ОГ ассоциируется с повышенным риском серьезных неблагоприятных цереброваскулярных и коронарных событий, может способствовать нарушению когнитивных функций и развитию деменции, а также является одним из главных факторов риска падений, особенно у пожилых пациентов. В данном обзоре обобщены современные отечественные и зарубежные литературные данные о данной проблеме, представлены обновленное определение ОГ, её современная классификация, патофизиология, особенности течения ОГ у пожилых людей, рекомендации по диагностике и лечению. Особое внимание в обзоре уделено одной из форм вторичной ОГ – лекарственно индуцированной ОГ, частота встречаемости которой увеличивается с увеличением количества принимаемых лекарственных препаратов. Подробно представлены перечень лекарственных препаратов, вызывающих ОГ и методы борьбы с полипрагмазией.

Ключевые слова

Ортостатическая гипотензия • Коморбидные заболевания • Пожилые пациенты • Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия • Антигипертензивные препараты

Поступила в редакцию: 01.08.19; поступила после доработки: 29.08.19; принята к печати: 05.09.19

MODERN CONCEPTS OF ORTHOSTATIC HYPOTENSION

М.М. Petrova¹, O.D. Ostroumova^{2,3}, M.S. Cherniaeva⁴ ✉

¹Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Partizan Zheleznyak st. 1, Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical

Для корреспонденции: Черняева Марина Сергеевна, e-mail: Pilya.ru@mail.ru, тел.: +7 (964) 587-30-03; адрес: 121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко д.19, стр. 1а

Corresponding author: Cherniaeva Marina S., e-mail: Pilya.ru@mail.ru, phone +7 (964) 587-30-03; address: Russian Federation, 121359, Moscow, 19/1a, Marshal Timoshenko St.

University, Bolshaya Pirogovskaya st. 2/4, Moscow, Russian Federation, 119435; ³Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation – Russian Gerontological Research and Clinical Center, 1 Leonova st. 16, Moscow, Russian Federation, 129226; ⁴Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs, Marshal Timoshenko st. 19/1A, Moscow, Russian Federation, 121359

Highlights

• Orthostatic hypotension (OH) is a sustained fall in systolic blood pressure by ≥ 20 mmHg and/or diastolic blood pressure by ≥ 10 mmHg within 3 min of head up tilt. OH is an independent predictor of all-cause mortality and adverse cardiovascular events. Its prevalence varies depending on the age of the patients and the presence of comorbidities. The group of patients who are at risk of OH should be determined to optimize treatment for OH, to choose optimal methods of diagnosis and to establish the cause of hemodynamic alterations during orthostasis.

Резюме

Recent literary data reports an increase in the prevalence of orthostatic hypotension (OH) with age and with the presence of comorbidities. In addition, OH is associated with a high risk of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events and may contribute to cognitive impairment and the onset of dementia. Moreover, OH is one of the main risk factors for falls, especially among elderly patients. The review covers recent national and foreign studies focusing on this problem, and presents an updated definition of OH, its modern classification, pathophysiology, peculiarities of the OH course in the elderly, guidelines on OH diagnosis and treatment. Particular attention is given to the secondary OH, commonly known as drug-induced OH. Its prevalence increases with increased number of medications taken. A list of drugs that may induce OH and treatment approaches to polypragmasia are provided.

Ключевые слова

Orthostatic hypotension • Comorbidities • Elderly patients • Drug-induced orthostatic hypotension • Antihypertensive drugs

Received: 01.08.19; received in revised form: 29.08.19; accepted: 05.09.19

Список сокращений

АГ	– артериальная гипертония	НОГ	– нейрогенная ортостатическая гипотензия
АД	– артериальное давление	ОГ	– ортостатическая гипотензия
АНС	– автономная нервная система	ОЦК	– объем циркулирующей крови
АОП	– активная ортостатическая проба	САД	– систолическое артериальное давление
ДАД	– диастолическое артериальное давление	СН	– сердечная недостаточность
не-НОГ	– не нейрогенная ортостатическая гипотензия	ЧСС	– частота сердечных сокращений

Диагностическими критериями ортостатической гипотензии (ОГ) является устойчивое снижение систолического артериального давления (САД) на ≥ 20 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) на ≥ 10 мм рт.ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение (положение стоя) из положения лежа или наклона головы не менее 60° при выполнении тилт-теста. Для пациентов с артериальной гипертонией (АГ), выявляемой в положении лежа на спине, диагностическим критерием ОГ является снижение САД на ≥ 30 мм рт.ст. при выше указанных условиях [1]. Данное определение было опубликовано в 2011 г. в согласительном документе, одобренном Американским обществом по изучению автономной нервной системы (АНС) (American Autonomic Society), Европейской федерацией обществ по изучению АНС (European Federation of Autonomic Societies), Группой исследователей по

изучению АНС Всемирной федерации неврологии и группой по изучению нарушений АНС Американской академии неврологии (Autonomic Research Group of the World Federation of Neurology and the Autonomic Disorders section of the American Academy of Neurology) [1]. Рабочая группа по диагностике и лечению синкопальных состояний European Society of Cardiology (ESC, Европейского кардиологического общества) в 2018 г. дополнила уже существующие критерии ОГ, снижением САД < 90 мм рт.ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение (положение стоя) из положения лежа или наклона головы не менее 60° при выполнении тилт-теста, особенно у пациентов с САД < 110 мм рт.ст. в положении лежа на спине [2]. Наличие симптомов при ОГ не является обязательным критерием, тем не менее могут встречаться как характерные симптомы (головокружение, предобморок и обморок),

так и дополнительные (слабость в нижних конечностях («ватность» ног), нечеткость (расплывчатость) зрения, «мушки» перед глазами, головная боль, тошнота, боль в области шеи, распространяющаяся на субокципитальную зону, заднюю поверхность шеи и плечи, ортостатическая одышка или боль в груди (по типу стенокардии), общая слабость, усталость, когнитивное снижение) [1].

Частота встречаемости ОГ зависит от возраста пациентов и наличия сопутствующих заболеваний и может варьировать от 6% у пациентов без АГ и до $\geq 50\%$ у пациентов старше 75 лет с полиморбидной патологией [3–11]. Наличие у пациентов определенных хронических заболеваний (нейродегенеративные заболевания [25], сердечная недостаточность [12], АГ [6, 7], сахарный диабет [13]) или синдрома старческой астении у пожилых пациентов [11], ассоциируется с более высокой частотой встречаемости ОГ, чем в общей популяции.

ОГ является независимым предиктором смерти от всех причин [11–15], смерти или госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца [13, 16] и сердечная недостаточность (СН) [15]. Также, ОГ ассоциируется со значительно более высоким риском возникновения фибрилляции предсердий [17] и повышенным риском развития инсульта [13, 18–21]. Кроме того, ОГ может способствовать нарушению когнитивных функций [22–30] и развитию деменции [31]. У лиц с наличием ОГ наблюдается значительно более высокий риск развития хронической болезни почек и альбуминурии [32]. ОГ является одним из главных факторов риска падений у пожилых пациентов, особенно лекарственно индуцированная ОГ [2, 33–35].

Нормальная реакция организма при переходе из положения лежа в положение стоя, заключается в перераспределении объема крови от грудной клетки к растяжимому венозному руслу ниже диафрагмы. При этом 10–15% всего объема крови депонируется в венах нижних конечностей, в результате чего уменьшается венозный возврат к сердцу, снижаются ударный объем, сердечный выброс и артериальное давление (АД). Далее включается компенсаторная активация барорецепторов (дуги аорты, каротидных синусов, кардиопульмональных), что обуславливает рефлекторное усиление симпатической и угнетение парасимпатической иннервации и вызывает констрикцию резистивных и емкостных сосудов в висцеральном, кожно-мышечном, почечном и сосудистом русле. Это приводит к незначительному снижению САД, небольшому повышению ДАД на фоне умеренного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Таким образом, ключевым механизмом в поддержании АД в вертикальном положении является системная вазоконстрикция, которая более значима, чем увеличение ЧСС. Такая краткосрочная и быстрая адаптация к ортостатическому стрессу происходит по большей

мере по волокнам АНС [36] и в норме длится около 60 секунд. Если гемодинамические изменения в ортостазе длятся дольше, то они считаются патологическими. Для поддержания гомеостаза при ортостазе играет важную роль и нейроэндокринная система, прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновая. При нарушении механизмов адаптации на любом из уровней происходит неспособность организма удерживать вертикальное положение, то есть возникает ортостатическая неустойчивость [37, 38]. Нарушение вегетативной регуляции начинается с норадренергической нейротрансмиссии, в результате неправильной работы которой постганглионарные симпатические нейроны не выделяют норадреналина в достаточном количестве. Уменьшение количества нейромедиаторов приводит к нарушению вазоконстрикции, неадекватно низкому приросту ЧСС, что способствует развитию гипотензии [39–43]. Все заболевания, при которых поражаются периферические вегетативные волокна, могут приводить к нарушению вегетативной регуляции. Другой важной характеристикой нарушения вегетативной иннервации является отсутствие амортизирующего действия барорефлекса, который участвует в регуляции АД [44]. Барорефлекторная несостоятельность возникает у людей, перенесших травму, хирургические операции, облучение, у лиц с раком орфарингеальной области, у пациентов, страдающих АГ, особенно злокачественной и резистентной, а также у пожилых людей [45]. При барорефлекторной несостоятельности утрачивается защитная функция в отношении стимулов, вызывающих чрезмерные колебания АД, а также обычные повседневные стрессоры приводят к неадекватным изменениям АД. Такая нестабильность системы контроля АД может проявляться выраженным снижением АД в жарких помещениях или в жару, при приеме пищи или при физической нагрузке. При медикаментозно индуцированной ОГ или снижении объема циркулирующей крови (ОЦК), АНС относительно интактна. В данных случаях в патогенезе развития ОГ имеют значение гемодинамические эффекты лекарственных средств или сниженный ОЦК. При ОГ со сниженным ОЦК характерна выраженная тахикардия при переходе в вертикальное положение [45]. Одним из основных провоцирующих факторов ОГ рассматривается прием антигипертензивных препаратов, особенно мочегонных, причем нередко уменьшение их дозы или отмена способствуют исчезновению симптоматики [46–48]. Пациенты пожилого возраста более восприимчивы к воздействию факторов, снижающих АД, или факторов, нарушающих компенсаторные механизмы поддержания нормального АД в ортостазе [49]. У пожилых людей снижается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что ведет к уменьшению концентрации ренина, ангиотензина, альдостерона и повышению натрий-уретического пептида, в результате чего происходит

дегидратация организма. Кроме того, с возрастом происходит физиологическое снижение чувствительности барорецепторов и α-адренергического вазоконстрикторного ответа при симпатической активации, снижается тонус блуждающего нерва, поэтому при переходе в вертикальное положение снижается хронотропная функция сердца и периферическое сопротивление. Наличие фиброза в сердечной мышце у пожилых людей, приводит к снижению диастолического наполнения за счет жесткости миокарда.

ОГ можно классифицировать по этиологическому [49, 50], патофизиологическому [38, 51–53] и клиническому признакам (Табл. 1) [38, 51, 54].

По этиологии ОГ разделяют на первичную и вторичную [50, 55]. Первичные формы чаще являются идиопатическими и разделены на острую (острая пандизавтономия) и хроническую (болезнь Паркинсона, мультисистемная атрофия, истинная вегетативная недостаточность, деменция с тельцами Леви, аутоиммунная автономная ганглиопатия, редкие наследственные болезни) формы. Вторичные формы возникают в результате воздействия различных заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность, сахарный диабет, эндокринные расстройства, аутоиммунные заболевания, амилоидоз, множественная миелома, паранеопластические синдромы, цереброваскулярные заболевания, рассеянный склероз, заболевания спинного мозга, венозный застой в нижних конечностях), снижение объема циркулирующей крови (в результате кровоизлияния, диарея, рвота и т. д.), либо как побочное действие лекарственных препаратов (например, антигипертензивные, антидепрессанты и химиотерапевтические средства) [56] или вследствие воздействия токсичных веществ (спирт, тяжелые металлы) [50, 55].

С патофизиологической точки зрения ОГ разделяют на нейрогенную (нОГ) (в результате структурных нарушений АНС) или не нейрогенную (не-нОГ) (в результате функциональных нарушений АНС) [38]. Ключевым проявлением хронической вегетативной недостаточности при первичных нейродегенеративных нарушениях является нОГ, которая может быть и вторичной по отношению к неврологическим нарушениям, связанной с СД, амилоидозом или прогрессирующей почечной недостаточностью [51]. Нарушение функции вегетативной нервной системы (не-нОГ) могут вызывать лечение вазодилататорами, трициклическими антидепрессантами,

диуретиками, нейролептиками [56]; абсолютное или относительное уменьшение ОЦК (кровотечение, диарея, рвота и т.д.); венозный застой в венах нижних конечностей, в том числе во время физических упражнений (вызванных физическими нагрузками), после еды (постпрандиальная гипотония) и после длительного постельного режима (декондиционирование); сердечная недостаточность [52, 53].

Клинически выделяют раннюю, классическую и отсроченную ОГ [38]. Ранняя ОГ определяется как снижение САД ≥ 40 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 20 мм рт. ст. в течение 30 сек после перехода в вертикальное положение из положения лежа [27]. Классическая ОГ определяется, когда критерии снижения АД для ОГ регистрируются в пределах от 30 до 180 сек в положении стоя или наклоне головы не менее 60° при выполнении тилт-теста, а при отсроченной – между 3-й и 45-й мин после вставания [38].

В качестве скрининга для выявления ОГ необходимо выделить пять групп пациентов, которые имеют более высокий риск наличия ОГ по сравнению с общей популяцией [57]:

- (1) пациенты с диагностированным нейродегенеративным расстройством, связанным с вегетативной дисфункцией, включая болезнь Паркинсона, мультисистемную атрофию, истинную вегетативную недостаточность или деменцию с тельцами Леви или с подозрением на таковое;
- (2) пациенты, которые сообщили о необъяснимом падении или имели эпизод потери сознания (обморок);
- (3) пациенты с периферическими невропатиями, которые могут быть связаны с вегетативной дисфункцией (например, сахарный диабет, амилоидоз, вирус иммунодефицита человека);
- (4) пациенты в возрасте ≥ 70 лет [58], пациенты с синдромом старческой астении («хрупкие» пациенты) или пациенты с полипрагмазией (принимающие несколько лекарственных препаратов);
- (5) пациенты с головокружением или неспецифическими симптомами, которые возникают при переходе в вертикальное положение из положения лежа [58].

Пациентов этих пяти категорий необходимо тщательно расспросить о наличии симптомов ОГ, их частоте и тяжести, о том, как долго они могут находиться в вертикальном положении, о влиянии симптомов на их повседневную жизнь. Вопросы о наличии симптомов должны учитывать время суток, в которое они возникают, их связь с приемом лекарственных препаратов и пищи [58]. Необходимый перечень вопросов, которые следует использовать при скрининге пациентов для выявления ОГ [58]: (1) «Пали ли Вы в обморок или теряли сознание в последнее время?» (2) «Вы чувствуете головокружение или "легкость" в голове в положении стоя?» (3) «У Вас появляются нарушения зрения в положении стоя?» (4) «У Вас бывает ощущение затрудненного дыхания в положении стоя?» (5) «Чувствуете ли Вы слабость в ногах или "ватность ног"»

Таблица 1. Варианты классификации ортостатической гипотензии
Table 1. Approaches to the orthostatic hypotension

Этиологическая / Etiological	Патогенетическая / Pathogenetic	Клиническая / Clinical
1) первичная / primary 2) вторичная / secondary	1) нейрогенная / neurogenic 2) не нейрогенная / not neurogenic	1) ранняя / early 2) классическая / classic 3) отсроченная / delayed

в положении стоя?» (6) «Вы когда-нибудь испытываете боль в шее или тяжесть в мышцах шеи в положении стоя?» (7) «Вышеуказанные симптомы уменьшаются или исчезают, когда Вы садитесь или ложитесь?» (8) «Вышеуказанные симптомы усиливаются утром или после еды?» (9) «Были ли у Вас в последнее время случаи падения?» (10) «У Вас есть какие-либо другие симптомы сразу или в течение 3–5 минут после того, как Вы встаете из положения лежа или сидя? Если да, то становится ли Вам лучше, если Вы снова садитесь или ложитесь?». Пациентов, ответивших хотя бы на один из вышеперечисленных вопросов положительно, относят в группу высокого риска развития ОГ. Для верификации диагноза ОГ и выявления ее патофизиологической причины этим пациентам необходимо проводить дальнейшее дообследование, которое состоит из следующих шагов: трехминутная проба с активным ортостазом и измерением АД и ЧСС медицинским персоналом в клинике; измерение АД и ЧСС пациентом или его родственником в домашних условиях; ревизия принимаемых лекарственных препаратов; изучение клиничко-лабораторных данных для выявления потенциальных причин ОГ и, при необходимости, дополнительное тестирование [58].

Для диагностики ОГ медицинским персоналом в клинике используют три метода оценки АД: трехминутная проба с активным ортостазом (или активная ортостатическая проба (АОП), длительная проба с пассивным ортостазом (тилт-тест) и суточное мониторирование АД [1]. При АОП измеряют АД и ЧСС (в положении лежа) через 5 минут после того как пациент находился в положении лежа на спине непосредственно перед вставанием. Затем пациента просят встать и измеряют АД и ЧСС через 1 и 3 минуты пребывания пациента в положении стоя, причем необходимо фиксировать симптомы ОГ, если они имеются у пациента [58]. При невозможности выполнения пробы из положения лежа может быть использован альтернативный метод: измерение АД и ЧСС после того как пациент будет находиться как минимум 5 минут в положении сидя непосредственно перед вставанием. Тест считается положительным, если в положении лежа/сидя АД $\geq 20/10$ мм рт. ст. в сравнении с АД в положении стоя, в этом случае диагностируется ОГ. В случае, когда при выполнении АОП присутствуют симптомы характерные для ОГ, но изменения АД соответствуют критериям ОГ, необходимо обратить внимание на наличие АГ у пациента в положении лежа на спине [29] или провести тилт-тест [58]. Перечисленные тесты могут не идентифицировать всех пациентов с ОГ, поскольку изменчивость в еде, количестве выпитой жидкости, времени суток и лекарственных препаратах может влиять на ортостатические изменения АД. У ряда пациентов симптомы ОГ могут появляться позже, чем через 3 минуты после перехода в вертикальное положение (отсроченная ОГ) [58]. Для дифференциального диагноза между нОГ и не-нОГ используют уровень изменения

ЧСС [59]. Если при выполнении АОП увеличение ЧСС происходит < 15 уд/мин, то предполагается диагноз нОГ, а если ≥ 15 уд/мин, то это свидетельствует о не-нейрогенной природе ОГ [58, 60]. Следует помнить о том, что для мониторинга изменения ЧСС для вышеупомянутых диагностических целей необходимо учитывать прием лекарственных препаратов (например, альфа- и бета-адреноблокаторов, бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов недигидропиридинового ряда и т.д.), а также наличие нарушений сердечного ритма у пациента (например, атрио-вентрикулярной блокады или синдрома слабости синусового узла), наличие кардиостимулятора, поскольку это может нивелировать увеличение ЧСС при переходе в вертикальное положение. Также снижение ОЦК (например, на фоне приема диуретиков) даже у здоровых людей может обуславливать развитие ОГ и сопровождается увеличением ЧСС ≥ 20 уд/мин при вставании.

Мониторинг АД и ЧСС у пациента в домашних условиях является вторым дополнительным шагом для диагностики ОГ. Он осуществляется пациентом самостоятельно или привлекая родственников, сиделку и т.д. Измерение необходимо проводить: (1) сразу после пробуждения утром, до приема лекарственных препаратов, в положении лежа и через 3 минуты после вставания; (2) вечером, перед сном, через 15 минут после укладки в постель, в положении лежа; (3) когда у пациента имеются симптомы, которые характерны для ОГ. Измерения проводятся за неделю (7 дней) до визита к врачу, причем результаты записываются в дневник пациента. После визита к врачу измерения АД и ЧСС не требуется за исключением случаев, когда на приеме врач произвел изменение в терапии. В таком случае требуется дополнительная неделя контроля АД и ЧСС для определения эффективности терапии [58].

Одним из важных шагов для выявления причины ОГ является оценка лекарственных препаратов, которые принимает пациент. Врачу следует проверить перечень всех лекарственных препаратов, которые принимает пациент в настоящий момент. Ряд лекарственных препаратов может являться потенциальной причиной возникновения ОГ, перечень которых представлен в Табл. 2 [56].

При необходимости, возможно уменьшение дозы этих препаратов и/или модифицирование схемы медикаментозной терапии, с последующим контролем наличия симптомов ОГ и наличия снижения АД при ортостатической пробе [58]. Ряд препаратов, способных вызвать ОГ, уже входит в существующие «инструменты» для борьбы с полипрагмазией у пожилых пациентов [56]: критерии Бирса [61], STOPP/START критерии [62], «Светофорную» классификацию лекарственных средств, повышающих риск падений, одобренную Британским Гериатрическим Обществом [63].

Также для выявления причины ОГ необходимо изучать результаты ряда клиничко-лабораторных данных: общий анализ крови (наличие анемии или

воспалительных изменений); биохимический анализ крови (натрий, калий, хлор, бикарбонаты, азот мочевины крови, креатинин и глюкоза натощак) – для выявления наличия гипо- и гипернатриемии, гипо- и гиперкалиемии, нарушений кислотно-основного равновесия, гиповолемии, нарушения функции почек или наличия сахарного диабета; тиреотропный гормон (функция щитовидной железы); анализ крови на витамин В12 и метилмалоновую кислоту (дефицит витамина В12). Дополнительные лабораторные тесты для дифференциальной диагностики не-нОГ и нОГ включают исследование альбумина, ферментов печени, неврологических антител (паранеопластическая панель), электрофорез белков сыворотки крови и мочи [58].

Стратегия лечения ОГ включает в себя мероприя-

тия по обучению и изменению образа жизни; адекватное потребление жидкости (до 2–3 л/день, если нет противопоказаний) и соли (до 10 г/день); отмена или снижение дозы вазоактивных лекарственных препаратов. Если на фоне этих мероприятий симптомы ОГ сохраняются, то дополнительно можно использовать физические противовесные маневры, такие как скрещивание ног и приседания, ношение абдоминального бандажа и/или компрессионный трикотаж; сон с приподнятым изголовьем кровати (>10°); прием специальных лекарственных препаратов. К препаратам первой линии относят альфа-адреномиметик мидодрин и минералокортикостероид, повышающий реабсорбцию натрия, воды и секрецию калия в почечных канальцах, флудрокортизон. В качестве дополнительных методов лечения могут быть рекомендованы

Таблица 2. Лекарственные препараты, которые могут вызвать ортостатическую гипотензию [56].
Table 2. Drugs that may induce orthostatic hypotension [56].

Дофаминергические средства / Dopaminergic drugs: • противопаркинсонические средства – леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы типа В / Parkinson's disease medications – levodopa, dopamine receptor agonists, monoamine oxidase B inhibitors; • алкалоиды спорыньи / ergot alkaloids; • нейролептики – производные фенотиазина, производные тioxантена (флупентиксол) / antipsychotics – phenothiazine derivatives, thioxanthene derivatives (flupentixol).
Антидепрессанты/ Antidepressants: • трициклические – амитриптилин, нортриптилин, имипрамин, дезипрамин / tricyclic – amitriptyline, nortriptyline, imipramine, desipramine; • селективные ингибиторы обратного захвата серотонина / selective serotonin reuptake inhibitors; • избирательные ингибиторы моноаминоксидазы / selective monoamine oxidase inhibitors; • атипичные трициклики / atypical tricyclics; • препараты лития / lithium preparations.
Антихолинергические препараты / Anticholinergics: атропин, гликопирролат, гиосциамин / atropine, glycopyrrolate, hyoscyamine
Миорелаксанты / Muscle relaxants: баклофен, толперизон / baclofen, tolperisone
Антигипоксанты и антиоксиданты / Antihypoxants and antioxidants: триметазидин / trimetazidine
Диуретики / Diuretics: фуросемид, торсемид, ацетазоламид, гидрохлоротиазид, спиронолактон / furosemide, torsemide, acetazolamide, hydrochlorothiazide, spironolactone
Нитраты / Nitrates: нитропруссид, изосорбида динитрат, нитроглицерин, молсидомин / nitroprusside, isosorbide dinitrate, nitroglycerin, molsidomine
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа / Type 5 phosphodiesterase inhibitors: силденафил, варденафил, тадалафил / sildenafil, vardenafil, tadalafil
Альфа1-адреноблокаторы / Alpha1-blockers: алфузозин, празозин, доксазозин, урапидил, тамсулозин, теразозин / alfuzosin, prazosin, doxazosin, urapidil, tamsulosin, terazosin
Блокаторы кальциевых каналов / Calcium channel blockers: • дигидропиридины – амлодипин, нифедипин, никардипин / dihydropyridines – amlodipine, nifedipine, nicardipine • недигидропиридины: верапамил, дилтиазем / nondihydropyridines: verapamil, diltiazem
Прямые вазодилататоры / Direct vasodilators: гидралазин, миноксидил / hydralazine, minoxidil
Бета-адреноблокаторы / Beta-blockers: пропранолол, метопролол, атенолол, бисопролол, небиволол, карведилол, лабеталол / propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol, nebivolol, carvedilol, labetalol
Сердечные гликозиды / Cardiac Glycosides: дигоксин / Digoxin
Антиаритмики / Antiarrhythmics: амиодарон / amiodarone
Альфа-адреномиметики / Alpha-adrenergic agonists: Клонидин, метилдопа / Clonidine, methyl dopa
Лекарственных средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему / Drugs interfering with the renin-angiotensin-aldosterone system: • ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – каптоприл, эналаприл, периндоприл / angiotensin converting enzyme inhibitors – captopril, enalapril, perindopril • блокаторы рецепторов ангиотензина II типа – лозартан, телмисартан, кандесартан / angiotensin type II receptor blockers – losartan, telmisartan, candesartan

более частые приемы пищи, но малыми порциями, ходьба с тростью, специальные упражнения для мышц ног и брюшной полости, особенно плавание, прием некоторых лекарственных средств, например, октреотида для лечения постпрандиальной гипотензии, десмопрессина пациентами с ночной полиурией, эритропоэтина при анемии, пиридостигмина бромида. Для лечения симптомов нОГ возможно использование лекарственного препарата дроксидопа (не зарегистрирован в РФ), который является предшественником норадреналина и адреналина [2].

Высокая распространенность ОГ, особенно у пациентов старших возрастных групп и/или с наличием полиморбидных заболеваний, а также её неблагоприятное влияние на качество жизни (нарушение когнитивных функций, развитие деменции, падения) и прогноз (увеличение риска коронарных событий, инсульта, смерти от всех причин), делает проблему ОГ весьма актуальной. Поэтому крайне важно выявлять пациентов, находящихся в группе

риска развития ОГ, и проводить правильные диагностические мероприятия для верификации диагноза и установки причины возникновения нарушений гемодинамики при ортостазе. Это поможет найти рациональный подход к терапии, будь то лечение заболевания, лежащего в основе развития ОГ, коррекция лекарственной терапии в случаях, связанных с медикаментозно индуцированной ОГ, или изменение образа жизни при невозможности устранить причину.

Конфликт интересов

М.М. Петрова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Д. Остроумова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.С. Черняева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Петрова Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8493-0058

Остроумова Ольга Дмитриевна, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация, заведующая лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0795-8225

Черняева Марина Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и профилактической медицины Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3091-7904

Author Information Form

Petrova Marina M., PhD, Professor at the Department of Outpatient Care and Family Medicine, Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID**: 0000-0002-8493-0058

Ostroumova Olga D., PhD, Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; Head of the Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0795-8225

Cherniaeva Marina S., PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine and Preventive Medicine, Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3091-7904

Вклад авторов в статью

ПММ – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ООД – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

Author Contribution Statement

PMM – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

OOD – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

ЧМС – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

ChMS – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B., Benditt D.G., Benarroch E., Biaggioni I., Cheshire W.P., Chelmsky T., Cortelli P., Gibbons C.H., Goldstein D.S., Hainsworth R., Hilz M.J., Jacob G., Kaufmann H., Jordan J., Lipsitz L.A., Levine B.D., Low P.A., Mathias C., Raj S.R., Robertson D., Sandroni P., Schatz I.J., Schondorf R., Stewart J.M., van Dijk J.G. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011;21(2):69–72. doi: 10.1007/s10286-011-0119-5
- Brignole M., Moya A., de Lange F.J., Deharo J.C., Elliott P.M., Fanciulli A., Fedorowski A., Furlan R., Kenny R.A., Martini A., Probst V., Reed M.J., Rice C.P., Sutton R., Ungar A., van Dijk J.G. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39(21):1883–948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037
- Strogatz D.S., Keenan N.L., Barnett E.M., Wagner E.H. Correlates of postural hypotension in a community sample of elderly blacks and whites. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(6):562–6
- Shin C., Abbott R.D., Lee H., Kim J., Kimm K. Prevalence and correlates of orthostatic hypotension in middle-aged men and women in Korea: the Korean Health and Genome Study. *J Hum Hypertens.* 2004;18(10):717–23. doi: 10.1038/sj.jhh.1001732
- Fedorowski A., Burri P., Melander O. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals. *J Hypertens.* 2009;27(5):976–82
- Räihä I., Luotonen S., Piha J., Seppänen A., Toikka T., Sourander L. Prevalence, predisposing factors, and prognostic importance of postural hypotension. *Arch Intern Med.* 1995;155(9):930–5
- Lagro J., Laurensen N.C., Schalk B.W., Schoon Y., Claassen J.A., Olde Rikkert M.G. Diastolic blood pressure drop after standing as a clinical sign for increased mortality in older falls clinic patients. *J Hypertens.* 2012;30(6):1195–202. doi: 10.1097/HJH.0b013e328352b9fd
- Poon I.O., Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(2):173–8. doi: 10.1111/j.1365-2710.2005.00629.x
- Fedorowski A., Engstrom G., Hedblad B., Melander O. Orthostatic hypotension predicts incidence of heart failure: the Malmö Preventive Project. *Am J Hypertens.* 2010;23(11):1209–15. doi: 10.1038/ajh.2010.150
- Krolewski A.S., Warram J.H., Cupples A., Gorman C.K., Szabo A.J., Christlieb A.R. Hypertension, orthostatic hypotension and the microvascular complications of diabetes. *J Chronic Dis.* 1985;38(4):319–26
- Sasaki O., Nakahama H., Nakamura S., Yoshihara F., Inenaga T., Yoshii M., Kohno S., Kawano Y. Orthostatic hypotension at the introductory phase of haemodialysis predicts all-cause mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(2):377–81. doi: 10.1093/ndt/gfh614
- Masaki K.H., Schatz I.J., Burchfiel C.M., Sharp D.S., Chiu D., Foley D., Curb J.D. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation.* 1998;98(21):2290–5
- Verwoert G.C., Mattace-Raso F.U., Hofman A., Heeringa J., Stricker B.H., Breteler M.M., Witteman J.C. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(10):1816–20. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01946.x
- Fedorowski A., Hedblad B., Engström G., Gustav Smith J., Melander O. Orthostatic hypotension and long-term incidence of atrial fibrillation: the Malmö Preventive Project. *J Intern Med.* 2010;268(4):383–9. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02261.x
- Fleg J.L., Evans G.W., Margolis K.L., Barzilay J., Basile J.N., Bigger J.T., Cutler J.A., Grimm R., Pedley C., Peterson K., Pop-Busui R., Sperl-Hillen J., Cushman W.C. Orthostatic Hypotension in the ACCORD Blood Pressure Trial: Prevalence, Incidence, and Prognostic Significance. *Hypertension.* 2016;68(4):888–95. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07474
- Fedorowski A., Hedblad B., Melander O. Early postural blood pressure response and cause-specific mortality among middle-aged adults. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(7):537–46. doi: 10.1007/s10654-011-9578-1
- Ricci F., Fedorowski A. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J.* 2015;36:1609–17. doi:10.1093/eurheartj/ehv093
- Eigenbrodt M.L., Rose K.M., Couper D.J., Arnett D.K., Smith R., Jones D. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987–1996. *Stroke.* 2000;31(10):2307–13.
- Rosamond W.D., Folsom A.R., Chambless L.E., Wang C.H., McGovern P.G., Howard G., Copper L.S., Shahar E. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke.* 1999;30(4):736–43.
- Rose K.M., Eigenbrodt M.L., Biga R.L., Couper D.J., Light K.C., Sharrett A.R., Heiss G. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2006;114(7):630–6. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.105.598722
- Manolio T.A., Kronmal R.A., Burke G.L., O'Leary D.H., Price T.R. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 1996;27(9):1479–86
- Matsubayashi K., Okumura K., Wada T., Osaki Y., Fujisawa M., Doi Y., Ozawa T. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke.* 1997;28(11):2169–73
- Allan L.M., Ballard C.G., Allen J., Murray A., Davidson A.W., McKeith I.G., Kenny R.A. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(7):671–7. doi: 10.1136/jnnp.2006.102343
- Elmstahl S., Widerstrom E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Good Aging in Skane. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1993–2002. doi: 10.2147/CIA.S72316
- Peralta C., Stampfer-Kountchev M., Karner E., Köllensperger M., Geser F., Wolf E., Seppi K., Benke T., Poewe W., Wenning G.K. Orthostatic hypotension and attention in Parkinson's disease with and without dementia. *J Neural Transm (Vienna).* 2007;114(5):585–8. doi: 10.1007/s00702-006-0615-2
- Sonnesyn H., Nilsen D.W., Rongve A., Nore S., Ballard C., Tysnes O.B., Aarsland D. High prevalence of orthostatic hypotension in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(4):307–13. doi: 10.1159/000247586
- Mehrabian S., Duron E., Labouree F., Rollet F., Bune A., Traykov L., Hanon O. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):45–8. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.056
- Bengtsson-Lindberg M., Larsson V., Minthon L., Wattmo C., Lönnerdal E. Lack of orthostatic symptoms in dementia patients with orthostatic hypotension. *Clin Auton Res.* 2015;25(2):87–94. doi: 10.1007/s10286-014-0244-z
- Frewen J., Finucane C., Savva G.M., Boyle G., Kenny R.A. Orthostatic hypotension is associated with lower cognitive performance in adults aged 50 plus with supine hypertension. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(7):878–85. doi: 10.1093/gerona/glt171
- Aung A.K., Corcoran S.J., Nagalingam V., Paul E., Newnham H.H. Prevalence, associations, and risk factors for orthostatic hypotension in medical, surgical, and trauma inpatients: an observational cohort study. *Ochsner J.* 2012;12(1):35–41

31. Wolters F.J., Mattace-Raso F.U., Koudstaal P.J., Hofman A., Ikram M.A., Heart Brain Connection Collaborative Research Group. Orthostatic Hypotension and the Long-Term Risk of Dementia: A Population-Based Study. *PLOS Med.* 2016;13(10):e1002143. doi:10.1371/journal.pmed.1002143
32. Franceschini N., Rose K.M., Astor B.C., Couper D., Vupputuri S. Orthostatic hypotension is associated with incident chronic kidney disease: The Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Hypertension.* 2010;56(6):1054–9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156380
33. Craig G. Clinical presentation of orthostatic hypotension in the elderly. *Postgrad Med J* 1994;70:638–42.
34. Zia A., Kamaruzzaman S.B., Tan M.P. Blood pressure lowering therapy in older people: does it really cause postural hypotension or falls? *Postgrad Med* 2015;127:186–193.
35. Mets T. Drug-induced orthostatic hypotension in older patients. *Drugs Aging.* 1995;6:219–28
36. Grubb B.P. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol.* 1999;84(8A):3Q–9Q
37. Головина Г.А., Дупляков Д.В. Ортостатическая гипотензия. Взгляд кардиолога. *Артериальная гипертензия.* 2014;20(2):75–85.
38. Ricci F., De Caterina R., Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(7):848–60. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1084
39. Shannon J.R., Diedrich A., Biaggioni I., Tank J., Robertson R.M., Robertson D., Jordan J. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med.* 2002;112(5):355–60
40. Sutton R. Clinical classification of syncope. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;55(4):339–44. doi: 10.1016/j.pcad.2012.11.005
41. Thompson W.O., Thompson P.K., Dailey M.E. The effect of posture upon the composition and volume of the blood in man. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1928;14(1):94–8
42. Grubb B.P., Karas B. Clinical disorders of the autonomic nervous system associated with orthostatic intolerance: an overview of classification, clinical evaluation, and management. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22(5):798–810
43. Hainsworth R. Vascular capacitance: its control and importance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1986;105:101–73
44. Robertson D. Mechanisms of orthostatic hypotension. *Curr Cardiol.* 1993;8:737–45
45. Атаханов Ш.Э., Робертсон Д. Ортостатическая гипотония и вегетативная недостаточность (механизмы и классификации). *Кардиология.* 1995;3:41–9.
46. Masuo K., Mikami H., Ogihara T., Tuck M.L. Changes in frequency of orthostatic hypotension in elderly hypertensive patients under medications. *Am J Hypertens.* 1996;9(3):263–8
47. Lagi Lagi A., Rossi A., Comelli A., Rosati E., Cencetti S., FADOI Hypertension Group. Postural hypotension in hypertensive patients. *Blood Press.* 2003;12(5-6):340–4
48. Mader S.L. Orthostatic hypotension. *Med Clin North Am.* 1989;73(6):1337–49
49. Fedorowski A., Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med.* 2013;273(4):322–35. doi: 10.1111/joim.12021
50. Robertson D. The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res.* 2008;18 Suppl 1:2–7. doi: 10.1007/s10286-007-1004-0
51. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 1996;144(1-2):218–9
52. Lipsitz L.A. Aging and the autonomous nervous system. In: Robertson D., Low P.A., Polinski R.J., eds. *Primer on the Autonomic Nervous System.* San Diego: Academic Press; 1996. pp. 79–83.
53. Rutan G.H., Hermanson B., Bild D.E., Kittner S.J., LaBaw F., Tell G.S. Orthostatic hypotension in older adults: the cardiovascular health study. *Hypertension.* 1992;19(6 Pt 1):508–19
54. Остроумова О.Д., Черняева М.С., Петрова М.М., Головина О.В. Ортостатическая гипотензия: определение, патофизиология, классификация, прогностические аспекты, диагностика и лечение. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018;14(5):747–756. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-747-756
55. Goldstein D.S., Sharabi Y. Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation.* 2009;119(1):139–46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.805887
56. Черняева М.С., Остроумова О.Д., Сычев Д.А. Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия. *Клин фармакол тер.* 2018;27(5):57–63. doi: 10.32756/0869-5490-2018-5-57-63.
57. Low P.A. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology and diagnosis. *Am J Manag Care.* 2015;21(13 Suppl):s248–57.
58. Gibbons C.H., Schmidt P., Biaggioni I., Frazier-Mills C., Freeman R., Isaacson S., Karabin B., Kuritzky L., Lew M., Low P., Mehdirdad A., Raj S.R., Vernino S., Kaufmann H. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol.* 2017;264(8):1567–82. doi: 10.1007/s00415-016-8375-x
59. Biaggioni I. Treatment: special conditions: orthostatic hypotension. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(1):67–9. doi:10.1016/j.jash.2014.12.005
60. White N.J. Heart-rate changes on standing in elderly patients with orthostatic hypotension. *Clin Sci (London).* 1980;58(5):411–3
61. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2015;63(11):2227–46. doi:10.1111/jgs.13702
62. Gallagher P., Ryan C., Byrne S., Kennedy J., O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:72–83
63. Darowski A., Dwight J. Medicines and Falls in Hospital: Guidance Sheet. National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines, 2011

REFERENCES

1. Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B., Benditt D.G., Benarroch E., Biaggioni I., Cheshire W.P., Chelmsky T., Cortelli P., Gibbons C.H., Goldstein D.S., Hainsworth R., Hilz M.J., Jacob G., Kaufmann H., Jordan J., Lipsitz L.A., Levine B.D., Low P.A., Mathias C., Raj S.R., Robertson D., Sandroni P., Schatz I.J., Schondorf R., Stewart J.M., van Dijk J.G. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011;21(2):69–72. doi: 10.1007/s10286-011-0119-5
2. Brignole M., Moya A., de Lange F.J., Deharo J.C., Elliott P.M., Fanciulli A., Fedorowski A., Furlan R., Kenny R.A., Martin A., Probst V., Reed M.J., Rice C.P., Sutton R., Ungar A., van Dijk J.G. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39(21):1883–948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037
3. Strogatz D.S., Keenan N.L., Barnett E.M., Wagner E.H. Correlates of postural hypotension in a community sample of elderly blacks and whites. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(6):562–6
4. Shin C., Abbott R.D., Lee H., Kim J., Kimm K. Prevalence and correlates of orthostatic hypotension in middle-aged men and women in Korea: the Korean Health and Genome Study. *J Hum Hypertens.* 2004;18(10):717–23. doi: 10.1038/sj.jhh.1001732
5. Fedorowski A., Burri P., Melander O. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals. *J Hypertens.* 2009;27(5):976–82
6. Räihä I., Luutonen S., Piha J., Seppänen A., Toikka T., Sourander L. Prevalence, predisposing factors, and prognostic importance of postural hypotension. *Arch Intern Med.* 1995;155(9):930–5
7. Lagro J., Laurensen N.C., Schalk B.W., Schoon Y., Claassen J.A., Olde Rikkert M.G. Diastolic blood pressure drop after standing as a clinical sign for increased mortality in older falls clinic patients. *J Hypertens.* 2012;30(6):1195–202. doi: 10.1097/HJH.0b013e328352b9fd
8. Poon I.O., Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative

medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30(2):173–8. doi: 10.1111/j.1365-2710.2005.00629.x

9. Fedorowski A., Engstrom G., Hedblad B., Melander O. Orthostatic hypotension predicts incidence of heart failure: the Malmö Preventive Project. *Am J Hypertens*. 2010;23(11):1209–15. doi: 10.1038/ajh.2010.150

10. Krolewski A.S., Warram J.H., Cupples A., Gorman C.K., Szabo A.J., Christlieb A.R. Hypertension, orthostatic hypotension and the microvascular complications of diabetes. *J Chronic Dis*. 1985;38(4):319–26

11. Sasaki O., Nakahama H., Nakamura S., Yoshihara F., Inenaga T., Yoshii M., Kohno S., Kawano Y. Orthostatic hypotension at the introductory phase of haemodialysis predicts all-cause mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(2):377–81. doi: 10.1093/ndt/gfh614

12. Masaki K.H., Schatz I.J., Burchfiel C.M., Sharp D.S., Chiu D., Foley D., Curb J.D. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation*. 1998;98(21):2290–5

13. Verwoert G.C., Mattace-Raso F.U., Hofman A., Heeringa J., Stricker B.H., Breteler M.M., Witteman J.C. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1816–20. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01946.x

14. Fedorowski A., Hedblad B., Engström G., Gustav Smith J., Melander O. Orthostatic hypotension and long-term incidence of atrial fibrillation: the Malmö Preventive Project. *J Intern Med*. 2010;268(4):383–9. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02261.x

15. Fleg J.L., Evans G.W., Margolis K.L., Barzilay J., Basile J.N., Bigger J.T., Cutler J.A., Grimm R., Pedley C., Peterson K., Pop-Busui R., Sperl-Hillen J., Cushman W.C. Orthostatic Hypotension in the ACCORD Blood Pressure Trial: Prevalence, Incidence, and Prognostic Significance. *Hypertension*. 2016;68(4):888–95. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07474

16. Fedorowski A., Hedblad B., Melander O. Early postural blood pressure response and cause-specific mortality among middle-aged adults. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(7):537–46. doi: 10.1007/s10654-011-9578-1

17. Ricci F., Fedorowski A. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J*. 2015;36:1609–17. doi: 10.1093/eurheartj/ehv093

18. Eigenbrodt M.L., Rose K.M., Couper D.J., Arnett D.K., Smith R., Jones D. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987–1996. *Stroke*. 2000;31(10):2307–13.

19. Rosamond W.D., Folsom A.R., Chambless L.E., Wang C.H., McGovern P.G., Howard G., Copper L.S., Shahar E. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke*. 1999;30(4):736–43.

20. Rose K.M., Eigenbrodt M.L., Biga R.L., Couper D.J., Light K.C., Sharrett A.R., Heiss G. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2006;114(7):630–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.598722

21. Manolio T.A., Kronmal R.A., Burke G.L., O'Leary D.H., Price T.R. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996;27(9):1479–86

22. Matsubayashi K., Okumiya K., Wada T., Osaki Y., Fujisawa M., Doi Y., Ozawa T. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke*. 1997;28(11):2169–73

23. Allan L.M., Ballard C.G., Allen J., Murray A., Davidson A.W., McKeith I.G., Kenny R.A. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(7):671–7. doi: 10.1136/jnnp.2006.102343

24. Elmstahl S., Widerstrom E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Good Aging in Skane. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1993–2002. doi: 10.2147/CIA.S72316

25. Peralta C., Stampfer-Kountchev M., Karner E., Köllensperger M., Geser F., Wolf E., Seppi K., Benke T., Poewe

W., Wenning G.K. Orthostatic hypotension and attention in Parkinson's disease with and without dementia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2007;114(5):585–8. doi: 10.1007/s00702-006-0615-2

26. Sonnesyn H., Nilsen D.W., Rongve A., Nore S., Ballard C., Tysnes O.B., Aarsland D. High prevalence of orthostatic hypotension in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(4):307–13. doi: 10.1159/000247586

27. Mehrabian S., Duron E., Labouree F., Rollet F., Bune A., Traykov L., Hanon O. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):45–8. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.056

28. Bengtsson-Lindberg M., Larsson V., Minthon L., Wattmo C., Londos E. Lack of orthostatic symptoms in dementia patients with orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*. 2015;25(2):87–94. doi: 10.1007/s10286-014-0244-z

29. Frewen J., Finucane C., Savva G.M., Boyle G., Kenny R.A. Orthostatic hypotension is associated with lower cognitive performance in adults aged 50 plus with supine hypertension. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(7):878–85. doi: 10.1093/gerona/glt171

30. Aung A.K., Corcoran S.J., Nagalingam V., Paul E., Newnham H.H. Prevalence, associations, and risk factors for orthostatic hypotension in medical, surgical, and trauma inpatients: an observational cohort study. *Ochsner J*. 2012;12(1):35–41

31. Wolters F.J., Mattace-Raso F.U., Koudstaal P.J., Hofman A., Ikram M.A., Heart Brain Connection Collaborative Research Group. Orthostatic Hypotension and the Long-Term Risk of Dementia: A Population-Based Study. *PLOS Med*. 2016;13(10):e1002143. doi: 10.1371/journal.pmed.1002143

32. Franceschini N., Rose K.M., Astor B.C., Couper D., Vupputuri S. Orthostatic hypotension is associated with incident chronic kidney disease: The Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Hypertension*. 2010;56(6):1054–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156380

33. Craig G. Clinical presentation of orthostatic hypotension in the elderly. *Postgrad Med J*. 1994;70:638–42.

34. Zia A., Kamaruzzaman S.B., Tan M.P. Blood pressure lowering therapy in older people: does it really cause postural hypotension or falls? *Postgrad Med*. 2015;127:186–193.

35. Mets T. Drug-induced orthostatic hypotension in older patients. *Drugs Aging*. 1995;6:219–28

36. Grubb B.P. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol*. 1999;84(8A):3Q–9Q

37. Golovina G.A., Duplyakov D.V. Orthostatic hypotension: The cardiologist's view. *Arterial'naya gipertenziya*. 2014;20(2):75–85. (In Russian)

38. Ricci F., De Caterina R., Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):848–60. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1084

39. Shannon J.R., Diedrich A., Biaggioni I., Tank J., Robertson R.M., Robertson D., Jordan J. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med*. 2002;112(5):355–60

40. Sutton R. Clinical classification of syncope. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(4):339–44. doi: 10.1016/j.pcad.2012.11.005

41. Thompson W.O., Thompson P.K., Dailey M.E. The effect of posture upon the composition and volume of the blood in man. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1928;14(1):94–8

42. Grubb B.P., Karas B. Clinical disorders of the autonomic nervous system associated with orthostatic intolerance: an overview of classification, clinical evaluation, and management. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22(5):798–810

43. Hainsworth R. Vascular capacitance: its control and importance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1986;105:101–73

44. Robertson D. Mechanisms of orthostatic hypotension. *Curr Cardiol*. 1993;8:737–45

45. Atahanov S.H.E., Robertson D. Ortostaticeskaya gipotoniya i vegetativnaya nedostatochnost' (mekhanizmy i klassifikatsii). *Kardiologiya*. 1995;3:41–9. (In Russian)

46. Masuo K., Mikami H., Ogihara T., Tuck M.L. Changes in frequency of orthostatic hypotension in elderly hypertensive patients under medications. *Am J Hypertens*. 1996;9(3):263–8

47. Lagi Lagi A., Rossi A., Comelli A., Rosati E., Cencetti S., FADOI Hypertension Group. Postural hypotension in hypertensive patients. *Blood Press*. 2003;12(5-6):340–4

48. Mader S.L. Orthostatic hypotension. *Med Clin North Am.* 1989;73(6):1337–49
49. Fedorowski A., Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med.* 2013;273(4):322–35. doi: 10.1111/joim.12021
50. Robertson D. The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res.* 2008;18 Suppl 1:2–7. doi: 10.1007/s10286-007-1004-0
50. Robertson D. The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res.* 2008;18 Suppl 1:2–7. doi: 10.1007/s10286-007-1004-0
51. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 1996;144(1-2):218–9
52. Lipsitz L.A. Aging and the autonomous nervous system. In: Robertson D., Low P.A., Polinski R.J., eds. *Primer on the Autonomic Nervous System.* San Diego: Academic Press; 1996. pp. 79–83.
53. Rutan G.H., Hermanson B., Bild D.E., Kittner S.J., LaBaw F., Tell G.S. Orthostatic hypotension in older adults: the cardiovascular health study. *Hypertension.* 1992;19(6 Pt 1):508–19
54. Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S., Petrova M.M., Golovina O.V. Orthostatic Hypotension: Definition, Pathophysiology, Classification, Prognostic Aspects, Diagnostics and Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):747-756. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-747-756 (In Russian)
55. Goldstein D.S., Sharabi Y. Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation.* 2009;119(1):139–46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.805887
56. Cheniaeva MS, Ostroumova OD, Sychev DA. Drug-induced orthostatic hypotension. *Clin Pharmacol Ther* 2018;27(5):57-63. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-57-63. (In Russian)
57. Low P.A. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology and diagnosis. *Am J Manag Care.* 2015;21(13 Suppl):s248–57.
58. Gibbons C.H., Schmidt P., Biaggioni I., Frazier-Mills C., Freeman R., Isaacson S., Karabin B., Kuritzky L, Lew M., Low P., Mehdirad A., Raj S.R., Vernino S., Kaufmann H. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol.* 2017;264(8):1567–82. doi: 10.1007/s00415-016-8375-x
59. Biaggioni I. Treatment: special conditions: orthostatic hypotension. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(1):67–9. doi:10.1016/j.jash.2014.12.005
60. White N.J. Heart-rate changes on standing in elderly patients with orthostatic hypotension. *Clin Sci (London).* 1980;58(5):411–3
61. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2015;63(11):2227-46. doi:10.1111/jgs.13702
62. Gallagher P., Ryan C., Byrne S., Kennedy J., O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *IntJ Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:72-83
63. Darowski A., Dwight J. Medicines and Falls in Hospital: Guidance Sheet. National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines, 2011

Для цитирования: М.М. Петрова, О.Д. Остроумова, М.С. Черняева. Современные представления о проблеме ортостатической гипотензии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019; 8 (4): 116-126. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-116-126

To cite: M.M. Petrova, O.D. Ostroumova, M.S. Cherniaeva. Modern concepts of orthostatic hypotension. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019; 8 (4): 116-126. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-116-126



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-127-137

КАРДИОГЕННЫЙ ШОК: ОБНОВЛЕНИЕ**Е.В. Григорьев^{1,2} ✉, Д.Л. Шукевич^{1,2}, Р.А. Корнелюк¹, В.И. Ганюков¹, Н.А. Кочергин¹**

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650029

Основные положения

• В статье разобраны современные дефиниции и представления о кардиогенном шоке, а также обсуждаются направления и способы интенсивной терапии этого критического состояния.

Резюме

Кардиогенный шок – критическое состояние, характеризующееся молниеносным развитием полиорганной недостаточности в условиях отсутствия интенсивной терапии. В статье описаны современные представления о направлениях патофизиологии, современные подходы к интенсивной терапии, рассматривается концепция «фазности» терапии, а также рассматриваются способы механической поддержки кровообращения и предлагается рабочий алгоритм выбора оптимального метода.

Ключевые слова

Кардиогенный шок • Острая сердечная недостаточность • Полиорганная недостаточность

Поступила в редакцию: 15.08.19; поступила после доработки: 21.09.19; принята к печати: 13.10.19

CARDIOGENIC SHOCK: AN UPDATE**E.V. Grigoriev^{1,2} ✉, D.L. Shukevich^{1,2}, R.A. Kornelyuk¹, V.I. Ganyukov¹, N.A. Kochergin¹**

¹Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002; ²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650029

Highlights

• The article provides updated concepts and insights into cardiogenic shock. The approaches and treatment strategies for cardiogenic shock are discussed.

Abstract

Cardiogenic shock is a critical condition characterized by rapid development of multiple organ dysfunction in the absence of intensive care. The article describes modern concepts about pathophysiology and approaches to treat intensive care. The concept of phased therapy as well as methods of mechanical circulatory support are discussed. The working algorithm for choosing the optimal method was proposed.

Keywords

Cardiogenic shock • Acute heart failure • Multiple organ dysfunction

Received: 15.08.19; received in revised form: 21.09.19; accepted: 13.10.19

Список сокращений

АД	– артериальное давление	ЛЖ	– левый желудочек
ВАБК	– внутриаортальная баллонная контрпульсация	МПК	– механическая поддержка кровообращения
ДЗЛК	– давление заклинивания легочных капилляров	ПСС	– периферическое сосудистое сопротивление
ИМ	– инфаркт миокарда	ПОН	– полиорганная недостаточность
КИШ	– кардиогенный шок	СИ	– сердечный индекс
		ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
		ЭКМО	– экстракорпоральная мембранная оксигенация

Для корреспонденции: Григорьев Евгений Валерьевич, grigev@kemcardio.ru; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, 6

Corresponding author: Grigoriev Evgeniy V., grigev@kemcardio.ru; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

Введение

Кардиогенный шок (КШ) – критическая гипоперфузия тканей вследствие острой дисфункции левого, правого или обоих желудочков сердца. По своей сути КШ представляет собой полиорганную дисфункцию и/или недостаточность, обусловленную критической гипоперфузией микроциркуляции за счет снижения сердечного выброса и фатального несоответствия доставки и потребления кислорода. Острый инфаркт миокарда с остро возникшей дисфункцией левого желудочка наблюдается в 60–80% всех случаев КШ. В ходе аутопсийного исследования сердец пациентов, умерших на фоне КШ, наблюдается массивная потеря функционально активного миокарда, обычно достигающего 50% и выше от всей массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) [1]. Снижение сердечного выброса само по себе вызывает расширение зоны инфаркта за счет вовлечения в инфарктирование зоны миокардиальной «полутени», которая повреждается за счет собственно прогрессирования коронарного тромбоза на фоне замедления коронарного кровотока и за счет увеличения потребности миокарда в кислороде на фоне сниженной доставки (как системной, так и региональной коронарной). Причинами для КШ могут выступать как собственно «сердечные» факторы (острый инфаркт миокарда, дисфункция желудочков сердца, миокардит, перикардит, острая или декомпенсированная клапанная патология, кардиомиопатия), так и «внесердечные» факторы (диссекция аорты, отрыв хорд на фоне травмы сердца, массивная тромбоэмболия легочной артерии).

Терминология и классификация

Имеется ряд исследований, на основании результатов которых были сформулированы определения КШ. В качестве основополагающих критериев используются разнообразные клинические признаки шока (прежде всего доказательства периферической гипоперфузии), доказательства как такового инфаркта миокарда (ИМ) и/или нарушения внутрисердечной гемодинамики и разнообразные инструментальные и лабораторные подтверждения нарушений системной гемодинамики и гипоперфузии тканей [1, 2].

Клиническим термином КШ обозначают острые нарушения функции сердца (а именно способности формировать сердцем адекватный сердечный выброс) с клиническими и лабораторными доказательствами гипоперфузии.

Согласно принципиальному исследованию SHOCK trial [1], авторы в качестве критериев шока предлагают наличие факта ИМ (доказательства клинические, электрокардиографические и биохимические), осложненного острой левожелудочковой недостаточностью, систолическое артериальное давление (АД) <90 мм рт. ст. в течение не менее

30 минут или необходимость инотропной стимуляции для поддержания систолического АД >90 мм рт.ст. + доказательство органной гипоперфузии (на основании темпа диуреза <30 мл/час или холодных конечностей) + критерии нарушения гемодинамики (сердечный индекс (СИ) <2,2 л/мин/м² на фоне повышения давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) >15 мм рт.ст).

Группа исследователей из проекта IABR-SHOCK II [2] предлагает определять шок как сочетание клинических критериев (острый ИМ), систолическое АД <90 мм рт.ст. или потребность в инотропной катехоламиновой стимуляции для поддержания систолического АД >90 мм рт.ст. + клинические признаки застоя в легких + нарушение тканевой перфузии (нарушение сознания, холодные/потные кожа и конечности, темп диуреза <30 мл/час или лактат >2 ммоль/л).

Наконец руководство Европейского общества кардиологов 2016 г. определяет состояние КШ как сочетание клинических критериев (снижение систолического АД <90 мм рт.ст. на фоне адекватного волемического возмещения) + клинические или лабораторные признаки гипоперфузии (холодные конечности, нарушение сознания, головокружение, метаболический ацидоз, повышение уровня сывороточного лактата, повышение уровня сывороточного креатинина) [3].

Классификации шока согласно всем вышеприведенным критериям, вызывает постоянную дискуссию в силу ряда причин, прежде всего, наличием стадий компенсации и декомпенсации любого шока (шок и критическая гипоперфузия на фоне нормального АД), наличием сочетанных гемодинамических паттернов шока (например, снижение сердечного выброса и низкое периферическое сосудистое сопротивление как элемент вазоплегии при сочетании КШ и системной инфекции). В течение последних двадцати лет с момента публикации результатов принципиального иницирующего исследования SHOCK trial стали доступными разнообразные способы механической поддержки кровообращения (МПК), для обоснования использования которых необходимы сформулированные единые критерии шока, тогда как все пациенты с КШ представляют собой крайне неоднородную группу с различными типами поражения коронарного русла, объемом повреждения миокарда, коморбидностью, а также исходным статусом хронической сердечной недостаточности и внутрисердечной гемодинамики.

Различный фенотип пациента с КШ, вероятно, будет требовать персонификации интенсивной терапии.

В апреле 2019 г. группа экспертов Общества специалистов по кардиоваскулярной ангиографии и вмешательствам (The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions – SCAI) [4] предложила собственный подход к определению и классификации КШ.

Схема предполагает выделение стадий КШ в зависимости тяжести состояния пациента (по сути – от стадий компенсации или декомпенсации гемодинамики и периферической перфузии и реализации централизации/децентрализации).

Стадия А: согласно данной классификации, характеризуется наличием «риска» без симптомов шока. Это пациенты без клинических проявлений с нормальными показателями перфузии и сердечного выброса на фоне исходно сниженной сократительной способности миокарда и/или небольшом объеме поврежденного миокарда.

Стадия В: характеризуется начальными проявлениями КШ (шок компенсированный). Пациент с клиническими признаками относительной артериальной гипотензии или тахикардии без признаков гипоперфузии. Артериальная гипотензия определяется как систолическое АД < 90 мм рт.ст. или среднее АД < 60 мм рт.ст. или отклонение на показатель > 30 мм рт.ст. от исходного АД. Гипоперфузия будет определяться как холодные кожные покровы, покрытые потом, сниженный темп почасового диуреза, нарушение сознания (спутанность или ажитация). Лабораторно у пациента будут определяться признаки умеренной объемной перегрузки по данным оценки гемодинамики, метаболические лабораторные показатели – в пределах нормы.

Стадия С: «классический» КШ. Пациент с гипоперфузией, что требует введения инотропных препаратов и вазопрессоров, возможно – МПК. Объемная нагрузка не способна корригировать гипоперфузию. Обычно у пациентов имеется артериальная гипотензия, среднее АД < 60 мм рт.ст. или систолическое АД < 90 мм рт.ст. Лабораторно наблюдается гиперлактатемия, повышение уровня печеночных ферментов и натрий-уретических пептидов (последнее – опционально). Классическое снижение СИ – по данным инвазивного мониторинга гемодинамики.

Стадия D: декомпенсированный КШ, стандартные методы не способны стабилизировать состояние пациента. Обычно пациент является «не-респондером» в отношении попыток стабилизации гемодинамики применением дозировок катехоламинов выше терапевтических, артериальная гипотензия персистирует, и наблюдаются проявления полиорганной недостаточности. Пациент однозначно требует расширенной МПК.

Стадия E: рефрактерный шок. Пациент в условиях циркуляторного коллапса, проводится сердечно-легочная (экстракорпоральная сердечно-легочная) реанимация.

Авторы приводят ряд ограничений относительно данной классификации. В частности, имеет смысл добавления к любой стадии КШ термина «на фоне первичной остановки сердца», так как неэффективная сердечная деятельность может быть зависима не только от объема поражения миокарда и формирова-

ния КШ, но и вследствие иных причин (жизнеугрожающие нарушения ритма прежде всего). Прогноз КШ у такого пациента будет напрямую зависеть не от его тяжести, а от возможности восстановления спонтанного эффективного кровообращения. Кроме того, имеет смысл внести в классификацию биологические маркеры (какие – неясно), возможно, дополнить классификацию биохимическими маркерами нарушений водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния и газового состава крови, подчеркивается важность, в ряде ситуаций принципиальная, инвазивной оценки гемодинамики, в частности установки «плавающего» катетера в легочную артерию, и оценка как уровня ДЗЛК, так и «золотого стандарта» – СИ. Несмотря на ряд исследований, результаты которых были в свое время опубликованы в авторитетных журналах [5], показавших отсутствие влияния контроля ДЗЛА и СИ по данным катетера Сван-Ганца на летальность в отделении реанимации и интенсивной терапии, диагностическую значимость СИ и ДЗЛК не превысил ни один из предлагаемых кандидатных параметров гемодинамики. Показатели чреспищеводной и трансторакальной эхокардиографии способны усилить диагностическую значимость исследования гемодинамики, дополнить картину выявлением выпота в плевральной полости, в перикарде, оценить внутрисердечную гемодинамику (отрывы хорд, острую регургитацию на клапанах), однако несмотря на несомненные достоинства современных протоколов ургентной эхокардиографии диагностические возможности именно мониторингового наблюдения за гемодинамикой по данным эхокардиографии не достигают возможностей катетера Свана-Ганца.

С учетом того, что любой вариант КШ с течением времени может быть комбинированным по своей патофизиологической сущности и по особенностям гемодинамики, может быть предложена ставшая классической схема разделения острой сердечной недостаточности на несколько вариантов в зависимости от соотношения показателей периферической перфузии и волемического статуса [6]. Вариант «сухой – теплый» соответствует шоку перераспределительному или дистрибутивному, характеризуется повышенным показателем сердечного индекса, сниженным периферическим сосудистым сопротивлением (ПСС), нормальным или сниженным показателем ДЗЛК. Вариант «влажный – теплый» соответствует шоку смешанному, характеризуется низким СИ, сниженным или нормальным ПСС, повышением показателей ДЗЛК. «Нормоволемический» КШ характеризуется сниженным СИ, повышенным ПСС, сниженным или нормальным ДЗЛК. Наконец, «классический» вариант КШ – низкий СИ, повышенные показатели ПСС и ДЗЛК. Данный дифференциальный диагноз варианта КШ важен в случае прогрессирования острой сердечной недостаточности

(варианты шока могут меняться одновременно с изменением паттерна функционирования гемодинамики), в случае сочетанной и коморбидной патологии и сочетания инфарктирования миокарда и иных причин для КШ (нарушение внутрисердечной гемодинамики, тампонада перикарда и прочее).

Патофизиология

В патогенезе кардиогенного шока выделяют несколько классических «порочных замкнутых кругов» [7].

Первый – сниженный сердечный выброс. Снижение сердечного выброса (сердечного индекса) и вновь приобретенная систолическая и/или диастолическая дисфункции – периферическая гипоперфузия + коронарная гипоперфузия за счет снижения диастолического АД – системный воспалительный ответ – ПОН (гипоперфузионная). Второй – системный воспалительный ответ – периферическая вазодилатация и задержка жидкости. Третий – увеличение ДЗЛК – повышение давления в легочных капиллярах – гидростатический отек легких – гипоксемия с нарушением доставки/потребления кислорода – миокардиальная гипоксия – снижение сердечного индекса. Четвертый (не менее важный по сравнению с вышеприведенными кругами) – «ятрогенный»: трансфузионные триггеры системной воспалительной реакции, установленные устройства для МПК с отсутствием пульсирующего характера искусственного кровотока и контакт крови с нефизиологичной поверхностью контуров искусственного кровообращения, тотальная и/или субтотальная гемофилия для поддержания функционирования МПК, тромбоцитопения – гепарин-индуцированная и вследствие механического повреждения насосами МПК, нагрузка контрастными препаратами в случае проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Фазность терапии

В течение последней декады в медицине критических состояний активно внедряется фазовый подход к интенсивной терапии. В качестве примера могут быть приведены: подход к фазам интенсивной жидкостной реанимации (фаза «реанимации», фаза «оптимизации», фаза «стабилизации», фаза «деэскалации») [8], фазовый подход к метаболической и нутритивной поддержке.

Основная идея подобного фазового подхода лежит в попытке избежать избыточной или недостаточной интенсивной терапии в зависимости от конкретного состояния пациента и фазы формирования критического состояния.

Интенсивная терапия КШ может быть разделена на следующие фазы:

Фаза реанимации. Установление факта КШ (на любой из выше приведенных стадий) требует немед-

ленной реакции в виде скрининга этиологии КШ, определения гемодинамического варианта шока и проведение всего спектра диагностических мероприятий, доступных центру, исходя из принятой в большинстве стран мира стратегии регионализации ИТ при ИМ, осложненном КШ. Мониторинг артериального давления инвазивным способом с исследованием газового состава крови и кислотно-основного состояния крови – обязательная процедура при КШ. Несмотря на попытки использования тех или иных методов вычисления variability пульсовой волны с целью мониторинга гемодинамики и установления прогноза, исследованиями не подтверждена валидность этих методов. Обязательным является исследование центральной венозной сатурации, использование протоколов BLUE и RACE для первичной оценки эхокардиографической картины внутрисердечной гемодинамики, наличия/отсутствия гипо-/акинезов миокарда, наличия жидкостей в серозных полостях для уточнения причины шока и его варианта [10–12].

Жидкостная реанимация и введение инотропных и вазопрессорных препаратов. На данный момент не установлено никаких преимуществ в отношении предпочтения коллоидов vs кристаллоидов при первичной реанимации пациентов с шоком. Кристаллоиды могут быть рекомендованы как препараты первой линии с учетом минимального воздействия на систему гемостаза, функцию почек, что особенно важно в условиях контрастной нагрузки при проведении диагностической коронароангиографии и/или ЧКВ и использования МПК. При условии вероятности вазоплегического компонента КШ и согласно гемодинамическому варианту шока инфузионная волемическая поддержка рекомендуется всем пациентам в стадию начальной терапии, однако инфузия с учетом проведения ранее предложенных тестов на наличие/отсутствие ответа на волемическую нагрузку (от теста Вейля с дозированной инфузией кристаллоидов до теста Monnet с подъемом ножного конца кровати с последующей оценкой динамики эхокардиографии, среднего АД, прироста центрального венозного давления или формы кривой пульсовой волны) [13]. Вазопрессоры, в частности норэпинефрин, является препаратом выбора при КШ, что может быть объяснено фактором вазодилатации на фоне системного воспалительного ответа и подтверждено рядом исследований, доказавших снижение частоты жизнеугрожающих нарушений ритма, длительности госпитализации и зависимости от длительной органной поддержки (механическая вентиляция легких и заместительная почечная терапия) и тренд снижения летальности при использовании норэпинефрина, в том числе при дистрибутивном характере КШ. Эпинефрин, если препарат используется как вазопрессор, приводит к увеличению уровня

лактата сыворотки с трехкратным ростом летальности, согласно существующим исследованиям [14–16].

Фаза оптимизации и стабилизации. Фаза терапии предполагает оптимизацию гемодинамики для профилактики дальнейших осложнений, прежде всего, направленную на предотвращение гипоперфузионной полиорганной недостаточности (ПОН), подбор дозировок инотропных препаратов, отказ от введения избытка жидкости и отказ от положительного кумулятивного баланса. Следует рассмотреть возможность введения левосимендана, с учетом опасности вазодилатационного эффекта последних, взвешенного персонифицированного выбора соотношения «польза/вред» и с учетом верифицированной систолической и диастолической дисфункции миокарда, подтвержденной по данным экспертной эхокардиографии. Несмотря на довольно серьезные противоречия, которые касаются возможности коррекции синдрома малого сердечного выброса, в том числе и у пациентов с КШ вне кардиохирургической операции путем применения кальциевых сенситайзеров, суммарные результаты с учетом индивидуальных особенностей гемодинамического паттерна пациента оказались обнадеживающими [17].

Фаза восстановления, или фаза терапии ПОН. Самое сложное (или самое простое) – фаза восстановления пациента, характеризующаяся острым и подострым ремоделированием миокарда, формированием *de novo* гемодинамического профиля пациента с потребностью в назначении фармакологических препаратов, которые бы адаптировали организм пациента после КШ в измененному паттерну гемодинамики. Второй сценарий данной фазы – развёрнутая ПОН. В силу факта того, что КШ ассоциируется чаще всего со значимым снижением сократительной массы миокарда, острым ремоделированием миокарда и формированием постшокового синдрома малого сердечного выброса, а также с теми усилиями по интенсивной терапии (МПК, механическая вентиляция, введение инотропных препаратов и вазопрессоров, достаточно агрессивный сосудистый доступ), которые предпринимает команда интенсивной терапии в первые две фазы интенсивной терапии [18]. Примечательным в этом отношении является попытка аналитики тех пациентов, которые подвергнуты полному комплексу терапии, включая реваскуляризацию коронарного русла и частичное использование методов МПК [19]. В результате анализа базы данных 444253 пациентов с ИМ и КШ (охват пациентов – США, госпитальные регистры, 2000–2014 гг.) было выявлено наличие как минимум недостаточности одного органа (отличного от сердца и отличного от малого сердечного выброса) у 1/3 пациентов. Частота ПОН в динамике наблюдения по годам нарастает, ПОН у пациентов с КШ ассоциируется с большей частотой летальности, длительности госпитализации и высокой зависимостью и потреб-

ностью в ресурсах служб крови, заместительной почечной терапии и увеличением частоты хронической ПОН. Раннее ЧКВ, или аортокоронарное шунтирование, авторы называют камнем преткновения в плане профилактики нарастания синдромов ПОН, однако у 45% пациентов со своевременным проведением ЧКВ КШ имел характер декомпенсированного, что приводило к длительному расстройству микроциркуляции и формированию полноценной ПОН.

Эндоваскулярные вмешательства

Поскольку острый коронарный синдром является наиболее распространенной причиной КШ, крайне важное значение имеет неотложная реперфузионная терапия. Экстренная реперфузия снижает смертность при КШ [20]. В исследовании SHOCK 302 пациента были рандомизированы на раннюю инвазивную стратегию с последующей экстренной реваскуляризацией (в течение 12 часов после начала шока) или на предварительную стабилизацию пациента. Первичная конечная точка (30-дневная летальность от всех причин) была незначимо ниже в инвазивной группе (46,7% против 56,0%; $P = 0,11$); тем не менее, значимая разница была получена через 6 и 12 месяцев наблюдения (абсолютная разница 13%; $P = 0,03$) [1].

Современные рекомендации постулируют экстренное ЧКВ для пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и КШ [21]. Мета-анализ обсервационных исследований, объединивший 8131 пациента, продемонстрировал, что радиальный доступ ассоциируется с более низкой летальностью от всех причин и меньшим риском основных неблагоприятных кардиальных и церебральных событий в течение 30-дневного периода наблюдения у пациентов с КШ [22]. Ряд исследований также подтверждает более низкую частоту геморрагических осложнений при лучевом доступе, однако выполнение радиального доступа может быть проблематичным у пациентов с гипотонией при КШ, что может потребовать конверсии на трансфеморальный доступ [23]. При использовании бедренного доступа рентгеноскопический или ультразвуковой контроль могут уменьшить вероятность сосудистых осложнений места доступа [24].

Превосходство стентов с лекарственным покрытием над голометаллическими стентами сегодня не вызывает сомнений. Однако субанализ исследования IABP-SHOCK II не выявил различий в исходах между стентами с лекарственным покрытием и голометаллическими стентами [25].

Необходимость полной реваскуляризации по сравнению с ЧКВ только инфаркт-связанной артерии остается до конца не установленной. В некоторых обсервационных исследованиях сообщалось о потенциальных преимуществах применения многососудистого ЧКВ при КШ [26], при этом в клинических рекомендациях ЧКВ для симптом-несвязанных поражений

показано с критической степенью стенозирования ($\geq 90\%$) [27]. В исследовании CULPRIT-SHOCK (Culprit Lesion Only PCI Versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock) у пациентов с острым инфарктом миокарда и кардиогенным шоком риск смерти или заместительной почечной терапии через 30 дней был ниже при ЧКВ только инфаркт-зависимой артерии по сравнению с многососудистым ЧКВ, при этом годовая смертность между двумя группами значимо не различалась [28]. Однако из исследования не исключались пациенты с хроническими окклюзиями, реканализация которых повышала риск контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с КШ.

При неуспешном ЧКВ, множественном выраженном поражении коронарных артерий, стенозе ствола левой коронарной артерии или наличии механических осложнений острого коронарного синдрома (разрыв папиллярной мышцы, разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв свободной стенки) рекомендуется выполнение открытого кардиохирургического вмешательства [29].

Механическая поддержка кровообращения (МПК) – важнейший компонент интенсивной терапии пациентов с КШ, включая спасение жизни при условии применения экстракорпоральной сердечно-легочной реанимации.

Внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) – устанавливается чрескожно в нисходящую аорту, имеет наибольшее распространение среди всех видов МПК. ВАБК снижает постнагрузку, увеличивает СИ, оптимизирует коронарный кровоток, снижает потребность миокарда в кислороде. Повышение СИ ограничено 500–800 мл/мин/м². Позиция доказательной медицины снизила класс рекомендаций до уровня «установка при шоке и ИМ на фоне механических осложнений инфаркта миокарда» [30]. Кроме того, ВАБК рассматривается в качестве «моста» до достижения возможностей имплантации более продвинутых устройств МПК. Второй потенциальной возможностью является установка ВАБК на фоне экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) для снижения постнагрузки.

The TandemHeart (TandemLife, Pittsburgh, PA, США) – чрескожный центрифужный насос, обеспечивающий расчётную скорость перфузии до 4 л/мин посредством центрифужного насоса постоянного потока. С помощью пункции межпредсердной перегородки кровь удаляется из левого предсердия и далее возвращается в нисходящий отдел брюшной аорты или в подвздошные артерии. Установка устройства осуществляется через бедренную вену и далее в левое предсердие путем трансептальной пункции, что является ограничением использования методики. Обеспечивается снижение преднагрузки на левый желудочек и улучшение перфузии периферических тканей за счет пере-

распределения оксигенированной крови из левого сердца в аорту. Исследования по изучению эффективности данного устройства МПК по сравнению с ВАБК показали гемодинамические преимущества, но отсутствие преимуществ клинических [31].

The Impella (AbioMed, Danvers, MA, США) – аксиальный непulsирующий насос, работающий по принципу архимедова винта, обеспечивающий активный выброс крови, аспирируемый из левого желудочка в восходящую аорту. В отличие от ВАБК насос не требует синхронизации с ЭКГ или пульсовой волной, что позволяет стабилизировать гемодинамику на фоне тахикардий. Устройства отличаются своими версиями уровнем объёмной скорости перфузии – от 2,7 л/мин до 5 л/мин. Исследования не доказали клинической эффективности в отношении выживаемости, получены только положительные гемодинамические эффекты [32].

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) – методика, ставшая логичным продолжением развития методики искусственного кровообращения. Принципиальным отличием является поддержка как насосной функции сердца, так и оксигенирующей функции легких, что может характеризоваться термином «экстракорпоральная поддержка жизни». Веноартериальный вариант ЭКМО считается обеспечивающим «мост» – к репарации и восстановлению насосной функции миокарда, к принятию решения (об имплантации устройства МПК длительной поддержке или трансплантации или отказу от реанимационных мероприятий). Существующие усовершенствования технологии обработки поверхностей магистралей искусственного кровообращения и устройств центрифужных насосов, а также чрескожный доступ для канюляции вен и артерий делают такую поддержку все более длительной и относительно безопасной. Сведения из исследований по оценке эффективности и безопасности подобного рода МПК противоречивы: чем тяжелее пациент исходно, тем хуже прогноз для выживания; посткардиотомная сердечная недостаточность хуже по сравнению с КШ вне операции [33–35].

Выбор оптимального метода МПК является предметом дискуссии. Согласительный консенсус Общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенций (SCAI), Американской кардиологической ассоциации (AHA), Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов (STS), Общества сердечной недостаточности Америки (HFSA), и Американского колледжа кардиологии (ACC) от 2015 г. [36] определил ключевые факторы и их взаимосвязь, на которых может быть основан выбор метода МПК при ЧКВ высокого риска, одной из форм которого является КШ (Таблица). Согласно этим критериям каждый метод имеет право на применение при КШ, и метод МПК, в конечном счете, определяет кардиокоманда, учитывая достоинства и недостатки каждого метода.

Вместе с тем появляется все больше сообщений о комбинации методов МПК, что позволяет компенсировать недостатки каждого метода по отдельности [37]. Учитывая, что ИМ может поражать большой массив миокарда, следует рассматривать тип поддержки в зависимости типа ИМ. Например, при ИМ левого желудочка (ЛЖ) все представленные методы МПК достаточно эффективны. Тогда как при ИМ правого желудочка использование ВАБК и TandemHeart необоснованно и малоэффективно. В такой ситуации полезным может быть использование Impella RP (версия для установки в правые отделы сердца) или веноартериальной ЭКМО. При наличии дыхательных нарушений среди представленных методов МПК эффективной будет только ЭКМО, так как особенностью метода является возможность экстракорпорального газообмена. Вместе с тем, несмотря на то, что ЭКМО – самый эффективный метод поддержки гемодинамики вплоть до полного замещения функции сердца, он и самый инвазивный и сопровождается большей частотой осложнений. Кроме того, всегда существует проблема перегрузки ЛЖ во время ЭКМО, что требует либо дренирования левого предсердия, либо комбинации ЭКМО с ВАБК (улучшает коронарный кровоток, снижает постнагрузку ЛЖ), либо комбинации ЭКМО с Impella (снижает постнагрузку ЛЖ). Таким образом, не существует идеального метода МПК и универсального алгоритма, а есть лишь конкретная клиническая ситуация, в которой нужно учитывать клинические и анатомические особенности пациента, а также достоинства и недостатки каждого метода МПК в совокупности с опытом команды и потенциальной пользой для пациента.

Последующая поддерживающая терапия.

Методы интенсивной терапии ПОН, которые состоят, по своей сути, во множественной органной поддержке (механическая вентиляция легких, метаболическая и нутритивная поддержка, методы заместительной почечной терапии, МПК, профилактика острых стрессовых эрозий и язв, профилактика тром-

бозов глубоких вен) не отличаются по принципам, которые применимы к другим критическим состояниям. Хотелось бы отметить, что категория пациентов с КШ может характеризоваться особенностями, которые следует учесть в ходе составления программы лечения пациентов с ПОН после КШ: (1) пациенты имеют коморбидную патологию, что создает условия для госпитальной нозокомиальной инфекции как осложнения КШ и ПОН, (2) серьезные и клинически значимые последствия для когнитивных функций, (3) возраст, (4) тенденция к персистенции ПОН. Все это делает крайне сложным курацию пациентов с ПОН после КШ.

Заключение

Кардиогенный шок и методы интенсивного лечения, в том числе и реваскуляризация миокарда (первичное ЧКВ или тромболизис или сочетанная реперфузия) и выбор МПК, должны рассматриваться прежде всего с позиции профилактики полиорганной недостаточности как наиболее значительного медицинского и социально-экономического осложнения КШ.

Использование МПК, место и время в лечении КШ – предмет для отдельных исследований и дискуссии в силу противоречивости показаний и мощности той гемодинамической поддержки, которая может быть потенциально реализована с использованием устройств для МПК.

Конфликт интересов

Е.В. Григорьев входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ. Д.Л. Шукевич входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ. Р.А. Корнелюк заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Ганюков входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ. Н.А. Кочергин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Таблица. Выбор метода механической поддержки кровообращения
Table. Selection of an optimal method for mechanical circulatory support

Пациент с поражением ствола левой коронарной артерии и/или тяжелым многососудистым поражением коронарных артерий / Patient with left main coronary artery disease and/or severe multivessel disease	Ожидаемо технически несложное ЧКВ / Anticipated noncomplex PCI	Ожидаемо технически сложное и длительное ЧКВ / Anticipated technically challenging or prolonged PCI
Нормальная или умеренно сниженная фракция изгнания ЛЖ / Normal or mildly reduced left ventricular function	МПК не нужна / None	ВАБК/Impella / IABP/Impella
Выраженное снижение фракции изгнания ЛЖ (<35%) или недавняя декомпенсация сердечной недостаточности / Severe left ventricular dysfunction (EF<35%) or recent decompensated heart failure	ВАБК/Impella / IABP/Impella	Impella и/или TandemHeart (при наличии опыта), ЭКМО при нарушении газообмена или бивентрикулярной недостаточности / Impella or TandemHeart, choice dependent upon vascular anatomy, local expertise, and availability, ECMO for concomitant hypoxemia or biventricular failure.

Примечание: ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация; ЛЖ – левый желудочек; МПК – механическая поддержка кровообращения; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация.
Note: IABP – intraaortic balloon pump; PCI – percutaneous coronary intervention; ECMO – extracorporeal membrane oxygenation.

REVIEWS

Информация об авторах

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии, травматологии и ортопедии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Шукевич Дмитрий Леонидович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией критических состояний, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии, травматологии и ортопедии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5708-2463

Корнелиук Роман Александрович, лаборант-исследователь лаборатории критических состояний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2654-2727

Ганюков Владимир Иванович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; **ORCID** 0000-0002-9704-7678

Кочергин Никита Александрович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; **ORCID** 0000-0002-1534-264X

Вклад авторов в статью

ГЕВ – анализ данных, написание статьи, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ШДЛ – анализ данных, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

КРА – анализ данных, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ГВИ – анализ данных, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

КНА – анализ данных, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Information Form

Grigoriev Evgeny V., PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Medical Issues, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”; Kemerovo, Russian Federation; Chairman of the Department of Anesthesiology, Intensive Care, Traumatology and Orthopedics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8370-3083.

Shukevich Dmitry L., PhD, Head of the Laboratory of Critical Conditions, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care, Traumatology and Orthopedics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5708-2463

Kornelyuk Roman A., laboratory assistant at the Laboratory of Critical Conditions, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2654-2727

Ganyukov Vladimir I., PhD, Head of the Laboratory of Interventional Diagnostic and Treatment Methods, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9704-7678

Kochergin Nikita A., PhD, researcher at the Laboratory for Interventional Diagnostic and Treatment Methods, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1534-264X

Author Contribution Statement

GEV – data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

ShDL – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

KRA – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

GVI – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

KNA – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hochman J.S., Sleeper L.A., Webb J.G., Sanborn T.A., White H.D., Talley J.D. et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock.

SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341:625–34. doi: 10.1056/NEJM199908263410901

2. Thiele H., Zeymer U., Neumann F.-J., et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012; 367:1287–96. doi: 10.1056/NEJMoa1208410.
3. 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) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37:2129–22. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Baran D.A., Grines C.L., Bailey S., Burkhoff D., Hall S.A., Henry T.D. et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019; 94: 29–37. doi: 10.1002/ccd.28329.
5. Sean van Diepen, Holger Thiele. (2019) An overview of international cardiogenic shock guidelines and application in clinical practice. *Current Opinion in Critical Care*. 2019; 25:4, 365–370. doi: 10.1097/MCC.0000000000000624.
6. Jones T.L., Nakamura K., McCabe J.M. Cardiogenic shock: evolving definitions and future directions in management. *Open Heart* 2019; 6: e000960. doi:10.1136/openhrt-2018-000960
7. Hochman J.S. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation*. 2003; 107:2998–3002. doi:10.1161/01.CIR.0000075927.67673.F2.
8. Hoste E.A., Maitland K., Brudney C.S., Mehta R., Vincent J.-L., Yates D., Kellum J.A., Mythen M.G., Shaw A.D. for the ADQI XII Investigators Group. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *British Journal of Anaesthesia*. 2014; 113 (5): 740–747 (2014). doi:10.1093/bja/aeu300
9. Hajjar L.A., Teboul J.-L. Mechanical Circulatory Support Devices for Cardiogenic Shock: State of the Art. *Critical Care* (2019) 23:76. doi: 10.1186/s13054-019-2368-y.
10. Price S., Platz E., Cullen L., Tavazzi G., Christ M., Cowie M.R. et al. Expert consensus document: echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14:427–40. doi: 10.1038/nrcardio.2017.56.
11. Jozwiak M., Monnet X., Teboul J.L. Less or more hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24:309–15. doi: 10.1097/MCC.0000000000000516.
12. McLean A.S. Echocardiography in shock management. *Critical Care* 2016; 20:275. doi:10.1186/s13054-016-1401-7
13. Toscani L., Aya H.D., Antonakaki D., Bastoni D., Watson X., Arulkumaran N., Rhodes A., Cecconi M. What is the impact of the fluid challenge technique on diagnosis of fluid responsiveness? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017; 21:207. doi: 10.1186/s13054-017-1796-9
14. Levy B., Perez P., Perny J., Thivillier C., Gerard A. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med*. 2011; 45:450–455(48):39. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181ffe0eb.
15. Tarvasmaki T., Lassus J., Varpula M., Sionis A., Sund R., Køber L. et al. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock—adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Crit Care*. 2016; 20:208. doi: 10.1186/s13054-016-1387-1.
16. Léopold V., Gayat E., Pirracchio R., Spinar J., Parenica J., Tarvasmäki T. et al. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med*. 2018; 44:847–56. doi: 10.1007/s00134-018-5222-9.
17. Herpain A., Bouchez S., Girardis M., Guarracino F., Knotzer J., Levy B., Liebrechts T., Pollesello P., Ricksten S.E., Riha H., Rudiger A., Sangalli F. Use of Levosimendan in Intensive Care Unit Settings. An Opinion Paper. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2019; 73(1): 3–14. doi: 10.1097/FJC.0000000000000636
18. Vallabhajosyula S., Dunlay S.M., Prasad A., Kashani K., Sakhuja A., Gersh B.J., Jaffe A.S., Holmes D.R., Barsness G.W. Acute Noncardiac Organ Failure in Acute Myocardial Infarction With Cardiogenic Shock. *Journal of the American College of Cardiology* Apr 2019, 73 (14) 1781–1791; doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.053
19. Goldberg R.J., Makam R.C., Yarzebski J., McManus D.D., Lessard D., Gore J.M. Decade-long trends (2001–2011) in the incidence and hospital death rates associated with the in-hospital development of cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016; 9:117–125. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002359.
20. Hochman J.S., Sleeper L.A., Webb J.G., Dzavik V., Buller C.E., Aylward P., Col J., White H.D.; SHOCK Investigators. Early revascularization and long term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006; 295:2511–5. doi: 10.1001/jama.295.21.2511
21. O’Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., Casey D.E. Jr, Chung M.K., de Lemos J. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127: e362–425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
22. Pancholy S.B., Palamaner Subash Shantha G., Romagnoli E., Kedev S., Bernat I., Rao S.V., Jolly S., Bertrand O.F., Patel T.M. Impact of access site choice on outcomes of patients with cardiogenic shock undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2015; 170:353–361. doi: 10.1016/j.ahj.2015.05.001
23. Seto A.H., Roberts J.S., Abu-Fadel M.S., Czark S.J., Latif F., Jain S.P., Raza J.A., Mangla A., Panagopoulos G., Patel P.M., Kern M.J., Lasic Z. Real-time ultrasound guidance facilitates transradial access: RAUST (Radial Artery access with Ultrasound Trial). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8:283–291. doi: 10.1016/j.jcin.2014.05.036
24. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C., Bailey S.R., Bittl J.A., Cercek B., et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2016; 133:1135–1147. doi: 10.1161/CIR.0000000000000336
25. Ledwoch J., Fuernau G., Desch S., Eitel I., Jung C., de Waha S., Pösch J., Schneider S., Schuler G., Werdan K., Zeymer U., Theile H.T. Drug-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Heart*. 2017 Aug; 103(15):1177–1184. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310403
26. Park J.S., Cha K.S., Lee D.S., Shin D., Lee H.W., Oh J.H., Kim J.S., Choi J.H., Park Y.H., Lee H.C., Kim J.H., Chun K.J., Hong T.J., Jeong M.H., Ahn Y., Chae S.C., Kim Y.J.; Korean Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Culprit or multivessel revascularization in ST-elevation myocardial infarction with cardiogenic shock. *Heart*. 2015; 101:1225–1232. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307220
27. Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blomstrom-Lundqvist C., Borger M.A., Di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F., Gershlick A.H., Giannuzzi P., Halvorsen S., Huber K., Juni P., Kastrati A., Knuuti J., Lenzen M.J., Mahaffey K.W., Valgimigli M., Widimsky P., Zahger D. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33:2569–619
28. Holger Thiele, Ibrahim Akin, Marcus Sandri, Suzanne de Waha-Thiele, Roza Meyer-Saraei, Georg Fuernau, Ingo Eitel, Peter Nordbeck, Tobias Geisler, Ulf Landmesser, Carsten Skurk, Andreas Fach, et al., CULPRIT-SHOCK Investigators. One-Year Outcomes after PCI Strategies in Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2018; 379:1699–1710 doi: 10.1056/NEJMoa1808788

29. Mehta R.H., Lopes R.D., Ballotta A., Frigiola A., Sketch M.H. Jr, Bossone E., Bates E.R. Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery for cardiogenic shock and multivessel coronary artery disease? *Am Heart J* 2010; 159:141–7; doi: 10.1016/j.ahj.2009.10.035.

30. Aso S., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H. The effect of intraaortic balloon pumping under venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on mortality of cardiogenic patients: an analysis using a nationwide inpatient database. *Crit Care Med*. 2016;44:1974–9. doi: 10.1097/CCM.0000000000001828

31. Бугаенко Д.В., Фоминых М.В., Еременко А.А. Современные устройства поддержки левого желудочка, устанавливаемые посредством чрескожного доступа. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;11(3):35-40. <https://doi.org/10.17116/kardio201811335>

32. Kar B., Gregoric I.D., Basra S.S., Idelchik G.M., Loyalka P. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:688–96. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.613.

33. Ouweneel D.M., Eriksen E., Sjaauw K.D., van Dongen I.M., Hirsch A., Packer E.J. et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69:278–87. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.022.

34. Ouweneel D.M., Schotborogh J.V., Limpens J., Sjaauw K.D., Engström A.E., Lagrand W.K. et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and metaanalysis. *Intensive Care Med*. 2016;

42:1922–34. doi: 10.1007/s00134-016-4536-8.

35. Верещагин И.Е., Ганюков В.И., Шукевич Д.Л., Корнелюк Р.А. Первичное чрескожное коронарное вмешательство у пациента с кардиогенным шоком при поддержке экстракорпоральной мембранной оксигенации. *Эндоваскулярная хирургия*. 2017. Т. 4. № 3. С. 225-231.

36. Rihal C.S., Naidu S.S., Givertz M.M., Szeto W.Y., Burke J.A., Kapur N.K., Kern M., Garratt K.N., Goldstein J.A., Dimas V., Tu T.; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI); Heart Failure Society of America (HFSA); Society of Thoracic Surgeons (STS); American Heart Association (AHA), and American College of Cardiology (ACC). 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 19;65(19):e7-e26. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.036.

37. Корнелюк Р.А., Верещагин И.Е., Шукевич Д.Л., Ганюков В.И. Механическая поддержка кровообращения при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(4S):54-65. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4S-54-65>

REFERENCES

1. Hochman J.S., Sleeper L.A., Webb J.G., Sanborn T.A., White H.D., Talley J.D. et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341:625–34. doi: 10.1056/NEJM199908263410901

2. Thiele H., Zeymer U., Neumann F.-J., de Waele M., Olbrich H.G., Hausleiter J. et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012; 367:1287–96. doi: 10.1056/NEJMoa1208410.

3. 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) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37:2129–22. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.

4. Baran D.A., Grines C.L., Bailey S., Burkoff D., Hall S.A., Henry T.D. et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019; 94: 29–37. doi: 10.1002/ccd.28329.

5. Sean van Diepen, Holger Thiele. (2019) An overview of international cardiogenic shock guidelines and application in clinical practice. *Current Opinion in Critical Care*. 2019; 25:4, 365-370. doi: 10.1097/MCC.0000000000000624.

6. Jones T.L., Nakamura K., McCabe J.M. Cardiogenic shock: evolving definitions and future directions in management. *Open Heart* 2019; 6: e000960. doi:10.1136/openhrt-2018-000960

7. Hochman J.S. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation*. 2003; 107:2998–3002. doi:10.1161/01.CIR.0000075927.67673.F2.

8. Hoste E.A., Maitland K., Brudney C.S., Mehta R., Vincent J.-L., Yates D., Kellum J.A., Mythen M.G., Shaw A.D. for the ADQI XII Investigators Group. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *British Journal of Anaesthesia*. 2014; 113 (5): 740–747 (2014). doi:10.1093/bja/aeu300

9. Hajjar L.A., Teboul J.-L. Mechanical Circulatory Support Devices for Cardiogenic Shock: State of the Art. *Critical Care* (2019) 23:76. doi: 10.1186/s13054-019-2368-y.

10. Price S., Platz E., Cullen L., Tavazzi G., Christ M., Cowie M.R. et al. Expert consensus document: echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of

acute heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14:427–40. doi: 10.1038/nrcardio.2017.56.

11. Jozwiak M., Monnet X., Teboul J.L. Less or more hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24:309–15. doi: 10.1097/MCC.0000000000000516.

12. McLean A.S. Echocardiography in shock management. *Critical Care* 2016;20:275. doi:10.1186/s13054-016-1401-7

13. Toscani L., Aya H.D., Antonakaki D., Bastoni D., Watson X., Arulkumaran N., Rhodes A., Cecconi M. What is the impact of the fluid challenge technique on diagnosis of fluid responsiveness? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017; 21:207. doi: 10.1186/s13054-017-1796-9

14. Levy B., Perez P., Perny J., Thivillier C., Gerard A. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med*. 2011;450–455(48):39. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181ffe0eb.

15. Tarvasmaki T., Lassus J., Varpula M., Sionis A., Sund R., Køber L. et al. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock—adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Crit Care*. 2016; 20:208. doi: 10.1186/s13054-016-1387-1.

16. Léopold V., Gayat E., Pirracchio R., Spinar J., Parenica J., Tarvasmaki T. et al. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med*. 2018; 44:847–56. doi: 10.1007/s00134-018-5222-9.

17. Herpain A., Bouchez S., Girardis M., Guarracino F., Knotzer J., Levy B., Liebrechts T., Pollesello P., Ricksten S.E., Riha H., Rudiger A., Sangalli F. Use of Levosimendan in Intensive Care Unit Settings. An Opinion Paper. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2019; 73(1): 3–14. doi: 10.1097/FJC.0000000000000636

18. Vallabhajosyula S., Dunlay S.M., Prasad A., Kashani K., Sakhuja A., Gersh B.J., Jaffe A.S., Holmes D.R., Barsness G.W. Acute Noncardiac Organ Failure in Acute Myocardial Infarction With Cardiogenic Shock. *Journal of the American College of Cardiology* Apr 2019, 73 (14) 1781-1791; doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.053

19. Goldberg R.J., Makam R.C., Yarzebski J., McManus D.D., Lessard D., Gore J.M. Decade-long trends (2001-2011) in the incidence and hospital death rates associated with the in-hospital development of cardiogenic shock after acute myocardial

infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016; 9:117–125. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002359.

20. Hochman J.S., Sleeper L.A., Webb J.G., Dzavik V., Buller C.E., Aylward P., Col J., White H.D.; SHOCK Investigators. Early revascularization and long term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006; 295:2511–5. doi: 10.1001/jama.295.21.2511

21. O’Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., Casey D.E. Jr, Chung M.K., de Lemos J. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127: e362–425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.

22. Pancholy S.B., Palamaner Subash Shantha G., Romagnoli E., Kedev S., Bernat I., Rao S.V., Jolly S., Bertrand O.F., Patel T.M. Impact of access site choice on outcomes of patients with cardiogenic shock undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2015; 170:353–361. doi: 10.1016/j.ahj.2015.05.001

23. Seto A.H., Roberts J.S., Abu-Fadel M.S., Czak S.J., Latif F., Jain S.P., Raza J.A., Mangla A., Panagopoulos G., Patel P.M., Kern M.J., Lasic Z. Real-time ultrasound guidance facilitates transradial access: RAUST (Radial Artery access with Ultrasound Trial). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8:283–291. doi: 10.1016/j.jcin.2014.05.036

24. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C., Bailey S.R., Bittl J.A., Cercek B., et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2016; 133:1135–1147. doi: 10.1161/CIR.0000000000000336

25. Ledwoch J., Fuernau G., Desch S., Eitel I., Jung C., de Waha S., Pöss J., Schneider S., Schuler G., Werdan K., Zeymer U., Theile H.T. Drug-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Heart*. 2017 Aug;103(15):1177-1184. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310403

26. Park J.S., Cha K.S., Lee D.S., Shin D., Lee H.W., Oh J.H., Kim J.S., Choi J.H., Park Y.H., Lee H.C., Kim J.H., Chun K.J., Hong T.J., Jeong M.H., Ahn Y., Chae S.C., Kim Y.J.; Korean Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Culprit or multivessel revascularization in ST-elevation myocardial infarction with cardiogenic shock. *Heart*. 2015; 101:1225–1232. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307220

27. Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blomstrom-Lundqvist C., Borger M.A., Di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F., Gershlick A.H., Giannuzzi P., Halvorsen S., Huber K., Juni P., Kastrati A., Knuuti J., Lenzen M.J., Mahaffey K.W., Valgimigli M., Widimsky P., Zahger D.. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33:2569–619

28. Holger Thiele, Ibrahim Akin, Marcus Sandri, Suzanne de Waha-Thiele, Roza Meyer-Saracai, Georg Fuernau, Ingo

Eitel, Peter Nordbeck, Tobias Geisler, Ulf Landmesser, Carsten Skurk, Andreas Fach, et al., CULPRIT-SHOCK Investigators. One-Year Outcomes after PCI Strategies in Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2018; 379:1699-1710 doi: 10.1056/NEJMoa1808788

29. Mehta R.H., Lopes R.D., Ballotta A., Frigiola A., Sketch M.H. Jr, Bossone E., Bates E.R. Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery for cardiogenic shock and multivessel coronary artery disease? *Am Heart J* 2010; 159:141–7; doi: 10.1016/j.ahj.2009.10.035.

30. Aso S., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H. The effect of intraaortic balloon pumping under venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on mortality of cardiogenic patients: an analysis using a nationwide inpatient database. *Crit Care Med*. 2016;44:1974–9. doi: 10.1097/CCM.0000000000001828

31. Bugaenko D.V., Fominyh M.V., Eremenko A.A. Sovremennye ustrojstva podderzhki levogo zheludochka, ustanavlivaemye posredstvom chreskozhnogo dostupa. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya*. 2018;11(3):35-40. (In Russian)

32. Kar B., Gregoric I.D., Basra S.S., Idelchik G.M., Loyalka P. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:688–96. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.613.

33. Ouwenel D.M., Eriksen E., Sjaauw K.D., van Dongen I.M., Hirsch A., Packer E.J. et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69:278–87. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.022.

34. Ouwenel D.M., Schotborgh J.V., Limpens J., Sjaauw K.D., Engström A.E., Lagrand W.K. et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and metaanalysis. *Intensive Care Med*. 2016; 42:1922–34. doi: 10.1007/s00134-016-4536-8.

35. Vereshchagin I.E., Ganyukov V.I., Shukevich D.L., Kornelyuk R.A. Percutaneous coronary intervention in a patient with cardiogenic shock in the conditions of extracorporeal membrane oxygenation. *Endovasculyarnaya Khirurgiya (Russian Journal of Endovascular Surgery)*. 2017; 4 (3): 225–31. doi: 10.24183/2409-4080-2017-4-3-225-231 (In Russian)

36. Rihal C.S., Naidu S.S., Givertz M.M., Szeto W.Y., Burke J.A., Kapur N.K., Kern M., Garratt K.N., Goldstein J.A., Dimas V., Tu T.; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI); Heart Failure Society of America (HFSA); Society of Thoracic Surgeons (STS); American Heart Association (AHA), and American College of Cardiology (ACC). 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 19;65(19):e7-e26. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.036.

37. R.A. Kornelyuk, I.E. Vereshchagin, D.L. Shukevich, V.I. Ganyukov. Mechanical circulatory support in high-risk percutaneous coronary intervention. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (4S): 54-65. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-54-65 (In Russian)

Для цитирования: Е.В. Григорьев, Д.Л. Шукевич, Р.А. Корнелюк, В.И. Ганюков, Н.А. Кочергин. Кардиогенный шок: обновление. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4): 127-137. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-127-137

To cite: E.V. Grigoriev, D.L. Shukevich, R.A. Kornelyuk, V.I. Ganyukov, N.A. Kochergin. Cardiogenic shock: an update. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (4): 127-137. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-127-137



УДК 616.12-008.3-073.96

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-138-144

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ. ЧАСТЬ 1

О.Н. Джиоева^{1,2} ✉, Д.О. Орлов¹, И.Г. Никитин²

¹Научно-образовательный центр при Государственном бюджетном учреждении города Москвы «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Писцовая, 10, Москва, Российская Федерация, 127015; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, 1, Москва, Российская Федерация, 117997

Основные положения

• Статья в двух частях описывает основные положения и принципы проведения кардиоторакального ультразвукового исследования в неотложной кардиологии. В первой части подробно описываются сценарии выполнения исследований, их функциональная и практическая значимость, а также принципы исследования и формулировка заключений. Также в первой части рассматривается значение ультразвукового исследования в диагностике синдрома болей в грудной клетке на примере диагностики таких состояний, как острый коронарный синдром, острый аортальный синдром, перикардиальный выпот.

Резюме

Статья посвящена роли эхокардиографического исследования в современной неотложной кардиологии. Рассматриваются современные позиции, касающиеся видов исследований и возможности применения каждого из них в рутинной практике, а также клинические синдромы и алгоритмы диагностики с точки зрения клинической эхокардиографии. Статья предназначена для специалистов кардиологов и анестезиологов-реаниматологов, работающих в профильных отделениях по оказанию неотложной кардиологической помощи пациентам.

Ключевые слова

Эхокардиография • Фокусное исследование • Ультразвуковая диагностика в кардиореанимации • Неотложные состояния в кардиологии

Поступила в редакцию: 24.06.19; поступила после доработки: 19.07.19; принята к печати: 10.08.19

ECHOCARDIOGRAPHY IN ACUTE CARDIOVASCULAR CARE. PART 1

O.N. Dzhioeva^{1,2} ✉, D.O. Orlov¹, I.G. Nikitin²

¹Research and Education Center of the Moscow City Hospital No 24, 10, Piscovaya St., Moscow, Russian Federation, 127015; ²Pirogov Medical University, 1, Ostrovityanova, Moscow, Russian Federation, 117997

Highlights

• The article provides basic concepts and principles of cardiothoracic ultrasound in acute cardiovascular care. The echocardiographic examination techniques, their functional and practical significance, as well as the principles of the examinations and conclusions are described in detail. The role of ultrasound examination in the diagnosis of acute coronary syndrome, acute aortic syndrome, pericardial effusion based on the chest pain is discussed.

Abstract

The review reports the role of echocardiography in acute cardiovascular care. Current concepts of the ultrasound examinations and the possibility of their application in routine practice are provided. Clinical syndromes and diagnostic echocardiographic algorithms are discussed. The article would be of particular interest for cardiologists and intensivists providing acute cardiovascular care.

Keywords

Echocardiography • Focus study • Ultrasound in cardiac intensive care • Acute cardiovascular care

Received: 24.06.19; received in revised form: 19.07.19; accepted: 10.08.19

Для корреспонденции: Джиоева Ольга Николаевна, e-mail: dzhioevaon@gmail.com; адрес: 127015, Россия, г. Москва, ул. Писцовая, 10

Corresponding author: Dzhioeva Olga N., e-mail: dzhioevaon@gmail.com; address: Russian Federation, 127015, Moscow, 10, Piscovaya St.

Список сокращений

КТ – компьютерная томография	ОКС – острый коронарный синдром
ТТЭ – трансторакальная эхокардиография	FOCUS – focused ultrasound
ЭКГ – электрокардиография	

Введение

Эхокардиография является одним из самых важных и в то же время одним из наиболее доступных диагностических методов в неотложной кардиологической помощи. Эта методика способствует быстрому диагностическому поиску, алгоритму принятия решения по тактике ведения пациента. Трансторакальная эхокардиография в настоящее время включена во все международные руководства по лечению неотложных состояний в кардиологии [1]. Полученные эхокардиографические данные должны быть интерпретированы в контексте критического соматического состояния пациента (респираторная поддержка, метаболический статус). Выбор метода визуализации в критическом состоянии пациента будет зависеть не только от чувствительности и специфичности для потенциального диагноза, но также будет включать риски транспортировки в отдаленные части больницы (случаи, когда целесообразней использовать ультразвуковую диагностику, чем компьютерную томографию (КТ)).

Виды эхокардиографических исследований

- 1. Трансторакальная эхокардиография
 - а. экстренная эхокардиография
 - б. прицельная эхокардиография
 - с. фокусная эхокардиография на портативном оборудовании
- 2. Чреспищеводная эхокардиография
- 3. Стресс-эхокардиография с различными типами стрессорных агентов
- 4. Контрастная эхокардиография

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) – широкодоступный метод, который может и должен быть освоен врачами-кардиологами, при котором

используется неинвазивная оценка внутрисердечной гемодинамики путем приложения ультразвукового датчика к грудной клетке [1, 2].

Чреспищеводная эхокардиография – более технически сложный вид исследования, проводимый при помощи введения специализированного датчика в пищевод и верхние отделы желудка, позволяющий более точно оценить параметры внутрисердечной анатомии и гемодинамики [1–4].

Стресс-эхокардиография – провокационный тест для выявления скрытых гемодинамических нарушений, при котором используется дополнительный стимулирующий агент (чаще всего это физическая нагрузка или фармакологическое инотропное средство) [1, 2].

Контрастная эхокардиография – уточняющий метод, позволяющий оптимизировать визуализацию [5].

Фокусное исследование или FOCUS (Focused Ultrasound) – так называемое описательное исследование, цель которого заключается в ориентировочном определении причины неотложного состояния. Фокусное исследование является качественным, не требует синхронизации с ЭКГ и записи. Ответственность за результаты фокусного исследования полностью лежит на специалисте, который проводил это исследование [3, 4]. Фокусный протокол проводится для качественной оценки размеров и функции желудочков, жидкости в полости перикарда и наличия гиповолемии. Этот вид исследования является дополнительным к физикальному осмотру. Именно фокусный навык визуализации сердца предусмотрен профессиональным стандартом врача кардиолога 2018 г. Отличия фокусной эхокардиографии от полноценного исследования представлено в Табл. 1.

Таблица 1. Особенности фокусного протокола эхокардиографии
Table 1. Ultrasound FOCUS position

Фокусное Эхо-КГ / FOCUS	Эхо-КГ в неотложной ситуации / Emergency ECHO
Точечное, прицельное, быстрое исследование / tagert, goal-oriented, fast protocol	Полноценное исследование / Full ECHO-CG
Оператор-зависимый метод (не записывается) / non recorded	Запись протокола обязательна / DVD, CD, USB card recorded
Нет специализации по ЭХО / cardiologists, fellows, GPs etc.	Полная специализация по ЭХО / Echocardiologist / sonographer
Портативные устройства / handheld ultrasound devices	Ультразвуковой сканер с программным обеспечением / Ultrasound scanner

Примечание: Эхо-КГ – эхокардиография;
Note: ECHO-CG – echocardiography; GP – general practitioner.

Роль эхокардиографии в неотложной кардиологии

Эхокардиография в неотложной кардиологии и прицельная эхокардиография, требующая измерений, должна проводиться на полностью укомплектованной ультразвуковой машине экспертом соответствующего уровня, прошедшим специальное обучение. Фокусное исследование может быть проведено на портативном мобильном устройстве [3]. Полное эхокардиографическое исследование на стандартных ультразвуковых сканерах экспертного класса позволяет в полной мере оценить параметры внутрисердечной гемодинамики. Стандартное исследование обязательно должно быть синхронизировано с ЭКГ и записано на носитель. Очень важным моментом в анализе трансторакальной эхокардиографии является возможность повторного анализа записи исследования, а не сформулированного и документированного протокола [1, 2, 4].

Ультразвуковое исследование легких может быть выполнено с помощью любого ультразвукового сканера, в том числе карманных устройств, и играет важную роль в дифференциальной диагностике остро возникшей одышки, особенно при подозрении на пневмонию, плевральные выпоты, выявлении интерстициального отека легких, пневмоторакса. В неотложной ситуации в специализированном отделении выполнение УЗИ легких является неотъемлемой частью эхокардиографического трансторакального протокола [6, 7].

Карманные устройства для визуализации были рекомендованы как инструмент для быстрого первоначального скрининга в условиях экстренной ситуации. Технические характеристики и качество изображения этих новых миниатюрных эхокардиографических системах оптимальны для качественной (но не количественной) оценки функции желудочков и клапанов, перикардального и плеврального выпота или интерстициальной жидкости, однако из-за невозможности полных эхокардиографических расчётов эти приборы имеют определенные ограничения в широком использовании, о которых должен знать врач, и их не стоит использовать в качестве альтернативы экспертной эхокардиографии [8, 9].

Принципы эхокардиографии в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии

Положения, связанные с использованием эхокардиографии в условиях оказания экстренной помощи, подразумевают два уровня компетентности: независимый операторский уровень и уровень экспертного специалиста. Учитывая требования нового профессионального стандарта врача-кардиолога, рекомендуется, чтобы все кардиологи, которые участвуют в оказании экстренной кардиологической помощи, проходили дополнительную

программу обучения, состоящую в изучении работы на ультразвуковом сканере и самостоятельной интерпретации эхокардиографических исследований в сценариях оказания неотложной кардиологической помощи [4, 11]. Цель подобной методики обучения – дальнейшее совершенствование технических навыков и формирование опыта. Все исследования должны проводиться под контролем: рядом находится специалист-эксперт в области кардиовизуализации, или исследование ретроспективно детализируется в режиме оф-лайн (анализируется запись протокола эхокардиографии).

Эхокардиографические признаки основных синдромов в неотложной кардиологии

Пациенты с острой *грудной клеткой* представляют значительную долю (20–30%) всех пациентов отделений кардиореанимации и неотложной кардиологии. Алгоритм ведения пациента с острой болью в груди основан на диагностической стратегии подтверждения/исключения острого коронарного синдрома (ОКС).

В случае высокого витального риска эхокардиография является ценным методом в дифференциальной диагностике у пациентов с острой болью в груди. Трансторакальное ультразвуковое исследование может выявить критерии острого повреждения миокарда, а также иных причин боли в грудной клетке, таких как *острая диссекция аорты, выпот в полость перикарда и легочная эмболия*. При острой ишемической боли в груди первичная роль эхокардиографии покоя заключается в оценке наличия и степени региональных нарушений движения стенок, возникающих при различных типах повреждения миокарда. Эхокардиография не позволяет дифференцировать транзиторную ишемию и инфаркт. В то же время отсутствие аномалий движения стенки желудочка, особенно у пациентов с продолжающейся или длительной болью в груди (45 мин), чаще всего исключает значимую ишемию миокарда. Следует отметить, что отсутствие нарушений регионарной сократимости миокарда в покое также не может окончательно исключить переходный эпизод ишемии, особенно у пациентов с краткосрочными эпизодами болей в грудной клетке. Важно помнить, что сегментарные аномалии движения стенки не являются синонимами ишемии, а также могут возникать в других условиях, таких как миокардит, объемная и прессорная перегрузка правого желудочка, преждевременное возбуждение левого желудочка (ЛЖ), синдром Такоцубо, нарушения внутрижелудочковой проводимости. *Миокардиальная контрастная эхокардиография* – единственная методика, позволяющая проводить синхронную оценку состояния сократимости стенки ЛЖ и перфузии миокарда [1, 2]. Эта технология также обеспечивает точную дополнительную прогностическую информацию.

Действительно, пациенты с нормальной перфузией миокарда и сократительной функцией в состоянии покоя имеют хороший прогноз, а наличие дефектов перфузии в покое идентифицирует подгруппу пациентов с высоким риском для ОКС. Однако выбор соответствующих технических параметров и правильная интерпретация изображения требуют опыта и технических знаний, которые обычно выходят за рамки практики экстренного отделения и врачей интенсивной терапии [11, 13].

Дифференциальный диагноз с эхокардиографическими критериями основных неотложных состояний представлены в Табл. 2. Рассмотрим более детально эхокардиографические признаки различных нозологий, основным синдромом которых может быть острая боль в груди.

Миокардит гораздо реже, чем ОКС, может быть причиной острой загрудинной боли. Острый миокардит является потенциально жизнеугрожающим заболеванием с неспецифичными симптомами и клинической картиной. На сегодняшний день двумерная эхокардиография играет ограниченную роль в диагностике острого миокардита из-за отсутствия конкретных диагностических критериев. Эхокардиографические изменения у пациентов с острым миокардитом являются неспецифическими и могут состоять из систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, нарушений региональ-

ной сократимости и неспецифических изменений структуры миокарда желудочков. Эхокардиографической находкой при миокардите часто могут быть внутрисердечные тромбы, вторичные митральная и трикуспидальная регургитации и выпот в полость перикарда. Хотя наличие интерстициального отека миокарда приводит к утолщению стенки желудочка при остром миокардите, эхокардиография не может точно дифференцировать отек миокарда от утолщения стенки вследствие увеличения массы миокарда ЛЖ. Методом выбора среди доступных кардиовизуализирующих методов в диагностике миокардита, безусловно, является магнитно-резонансная томография [14, 15].

Кардиомиопатия Такоцубо была первоначально описана почти 30 лет назад в Японии как временная преходящая дисфункция апикальных сегментов ЛЖ, спровоцированная стрессом. Эта кардиомиопатия, или, как сейчас принято называть, синдром Такоцубо, диагностируется примерно у 2% всех пациентов, доставленных в стационар с диагнозом ОКС. Она характеризуется обратимой дисфункцией ЛЖ с региональными аномалиями движения стенки (и не только апикальных сегментов), которые не соответствуют типичной зоне перфузии миокарда, предполагаемой пораженной коронарной артерией [16, 17].

Острый аортальный синдром или расслоение аорты – опасное для жизни чрезвычайное состояние,

Таблица 2. Основные эхографические критерии неотложных состояний
Table 2. ECHO-CG criteria for acute cardiovascular care

Сердечная недостаточность со сниженной ФВ / HFrEF	Сердечная недостаточность с нормальной и умеренно сниженной ФВ / HFpEF, HFmrEF	ТЭЛА / PE	Тампонада / Tamponade
• ФВ менее 40%-систолическая дисфункция / EF<40%-systolic disfunction • ИКДР более 32 мм/м² / EDDi>32 mm/m² • ИКСП более 25 мм/м² / ESDi>25 mm/m² • ИКДО более 97 мл/м² / EDVi>97 ml/m² • ИКСО более 43 мл/м² / ESVi>43 ml/m² • Нарушения регионарной сократимости / Wall motion abnormality • Митральная регургитация / Mitral regurgitation • В линии / B lines	• ФВ более 50% / EF>50% • ФВ 49–40%-умеренная систолическая дисфункция ЛЖ/ EF 49–40%-moderate LVSD • ИКСО левого предсердия более 34,0 мл/м² / LAVi>34.0 ml/m² • Е/Е’лат более 10 / e/e’>10 • Скорость потока трикуспидальной регургитации более 2,8 м/с / tricuspid regurgitaition Vmax >2.8 m/s • В-линии (в покое или при диастолическом стресс-тесте) / Rest and stress images of B lines • Стресс-индуцированная легочная гипертензия / Stress-induced pulmonary hypertension	• Гиперэхогенные подвижные эхомассы неправильной формы в правых камерах / Hyperechogenic masses in right heart chambers • Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки / Paradoxical septal motion • ПЖ/ЛЖ более 0,6 / RV/LV>0.6 • Тотальная гипокинезия правого желудочка / RV wall hypokinesis • Признак МакКонелла / MacConell’s sign • СДЛА = 40–50 мм рт.ст. (вариабельный параметр) / sPAP = 40–50 mm Hg (variable)	• Перикардиальный выпот / Pericardial effusion • «Качающееся сердце» / Swinging heart • Диастолический коллапс правого предсердия / Diastolic collapse of the right atrium • Коллапс правого желудочка / Diastolic collaps of the right ventricle • Дилатация нижней полой вены / Inferior vena cava dilatation • Вариабельность трансклапанных потоков при дыхании / mitral and tricuspidal velocity variable during inspiration

Примечание: ИКДР – индекс конечного диастолического размера; ИКСП – индекс конечного систолического размера; ИКДО – индекс конечного диастолического объема; ИКСО – индекс конечного систолического объема; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ФВ – фракция выброса.

Note: EDDi – end diastolic dimention index; ESDi – end systolic dimention index; EDVi – end diastolic volume index; EF – ejection fraction; ESVi – end systolic volume index; HFmrEF – heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction; LV – left ventricle; RV – right ventricle; LAVi – left atrial volume index; PE – pulmonary embolism; sPAP – systolic pulmonary artery pressure.

при котором ранняя диагностика и оперативное лечение значительно влияют на исход заболевания [18]. Визуализация интимального лоскута в просвете аорты и формирование истинного и ложного каналов считается диагностическим критерием расслоения. Ложный просвет можно идентифицировать с помощью систолического сжатия, феномена спонтанного эхоконтрастирования, обратного систолического потока и формирования тромба [17]. Критерии идентификации истинного просвета включают систолическое расширение и диастолический коллапс просвета, отсутствие или низкую интенсивность спонтанного эхоконтрастирования.

Вовлечение восходящей аорты имеет важное значение для дифференциальной диагностики типов диссекций, поскольку тактика лечения разных типов расслоения различна. Обычное трансторакальное обследование не может исключить диссекции аорты. Чреспищеводная эхокардиография является более чувствительным диагностическим методом, однако фокусное трансторакальное сканирование настоятельно рекомендуется перед каждой чреспищеводной эхокардиографией для скрининга тампонады и аномалий движения стенок ЛЖ [19–21]. Тампонада сердца является частым осложнением расслоения аорты типа А.

Острый перикардит является наиболее частым заболеванием перикарда, которое может быть причиной кардиалгии. Перикардит может быть как проявлением кардиальной патологии, так и симптомом внесердечного заболевания. У пациентов с острой болью в грудной клетке перикардит следует дифференцировать с ОКС. Небольшой перикардиальный выпот представляет собой частое осложнение инфаркта миокарда (особенно у пациентов, которым не выполнялась реваскуляризация) и может также присутствовать в подострой фазе (*синдром Дресслера*).

Тем не менее отсутствие патологических изменений не исключает диагноз острого перикардита, поскольку перикардиальный выпот обнаружива-

ется только в 60% случаев. Может быть выявлено изолированное утолщение листков перикарда (более 0,3 мм). При обнаружении повышенного сердечного тропонина I (до 50% пациентов с острым перикардитом) в сочетании с клинической картиной и Эхо-КГ подтверждением выпота в полость перикарда, целесообразно использовать термин «перимиокардит». В этом случае повышение уровня тропонина в сыворотке отражает вовлечение миокарда в воспалительный процесс [22].

Хронический перикардит, связанный с длительным воспалением с фиброзом и кальцификацией, может привести к рестриктивным нарушениям и стать причиной тяжелой одышки. Эхокардиография является основным методом дифференциальной диагностики *констриктивного перикардита* (Рис. 1, 2) и *рестриктивной кардиомиопатии* [23]. Основными эхокардиографическими маркерами рестрикции являются [24]:

1. Скорость e' МЖП менее 8 см/с,
2. Скорость e' боковой стенки менее 10 см/с,
3. Индекс КДО левого предсердия более 34 мл/м²,
4. Соотношение E/A трансмитрального потока более 2,0,
5. DTE менее 160 мс,
6. E/e' более 13,
7. Инверсия пиков кровотока в легочных венах.

Где: e' – ранняя скорость диастолического движения митрального кольца, КДО – конечно-диастолический объем, E/A – соотношение пиков раннего и позднего диастолического наполнения трансмитрального потока, DTE – время замедления раннего диастолического наполнения, E/e' – соотношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока к скорости раннего диастолического движения митрального кольца.

Заключение

Трансторакальная фокусная эхокардиография оказывает существенное влияние на диагностическую и лечебную тактику в отделениях неотложной

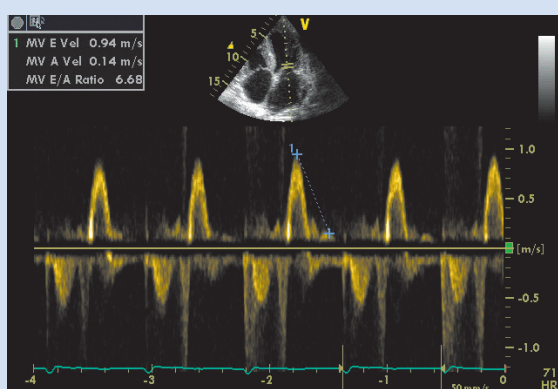


Рисунок 1. Трансмитральный импульсно-волновой доплеровский спектр в оценке диастолической дисфункции ЛЖ [собственный клинический пример]

Figure 1. Transmittal flow pulsed-wave Doppler: LV diastolic dysfunction

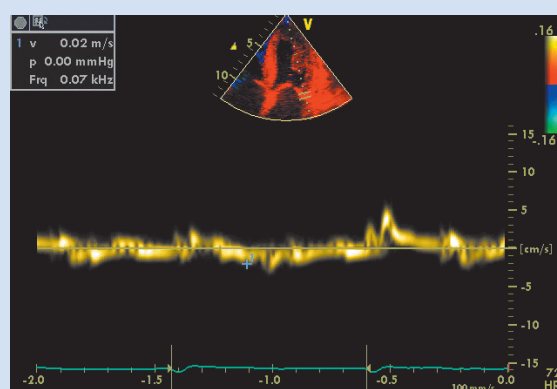


Рисунок 2. Тканевой миокардиальный доплеровский спектр в оценке диастолической дисфункции ЛЖ. [собственный клинический пример]

Figure 2. Tissue myocardial Doppler: LV diastolic dysfunction.

кардиологии и рекомендована к освоению всеми специалистами, которые работают в профильных структурных подразделениях медицинских учреждений.

Конфликт интересов

О.Н. Джиоева заявляет об отсутствии конфлик-

та интересов. Д.О. Орлов заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Г. Никитин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Джиоева Ольга Николаевна, кандидат медицинских наук, преподаватель Научно-образовательного центра, врач функциональной диагностики, кардиолог Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; доцент кафедры госпитальной терапии №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация. ORCID 0000-0002-5384-3795

Орлов Денис Олегович, врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии №2 Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация;

Никитин Игорь Геннадиевич, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация.

Author Information Form

Dzhioeva Olga N., PhD, lecturer at the Research and Education Center, sonographer at the Moscow City Hospital No 24, Moscow, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Hospital Therapy No. 2, Pirogov Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID 0000-0002-5384-3795

Orlov Denis O., cardiologist at the Intensive Care Unit No. 2, Moscow City Hospital No 24, Moscow, Russian Federation;

Nikitin Igor G., Professor, PhD, Chairman of the Department of Hospital Therapy No. 2, Pirogov Medical University, Moscow, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ДОН – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ОДО – получение и анализ данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

НИГ – вклад в дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

DON – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

ODO – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

NIG – contribution to the design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Popescu B, Andrade M, Badano L, Fox KF, Flachskampf FA, Lancellotti P et al. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:893 – 905. doi: 10.1093/ejechocard/jep151
2. Popescu BA, Stefanidis A, Nihoyannopoulos P, Fox KF, Ray S, Cardim N et al. Updated standards and processes for accreditation of echocardiographic laboratories from The European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(7): 717 – 727. doi: 10.1093/ehjci/jeu039
3. Neskovic A, Edvardsen T, Galderisi M, Garbi M, Gullace G, Jurcut R et al. Focus cardiac ultrasound: The European Association of Cardiovascular Imaging viewpoint. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15(9): 956 – 960. doi: 10.1093/ehjci/jeu081
4. Neskovic A, Hagendorff A, Lancellotti P, Guarracino F, Varga A, Cosyns B et al. Emergency echocardiography: The European Association of Cardiovascular Imaging recommendations. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:1

- 11. doi: 10.1093/ehjci/jes193
5. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanovershelde JL, Nihoyannopoulos P. Contrast echocardiography: Evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:194 – 212. doi: 10.1093/ejechocard/jep005
6. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;38:577 – 591. doi: 10.1007/s00134-012-2513-4.
7. Gargani L. Lung ultrasound: A new tool for the cardiologist. *Cardiovasc Ultrasound* 2011;9: 6. doi: 10.1186/1476-7120-9-6
8. Breikreutz R, Price S, Steiger HV et al. Emergency Ultrasound Working Group of the Johann Wolfgang Goethe University Hospital, Frankfurt am Main. Focused echocardiographic evaluation in life support and peri-resuscitation of emergency patients: a prospective trial. *Resuscitation* 2010;81:1527 – 1533. doi: 10.1016/j.resuscitation.2010.07.013.

9. Sicari R, Galderisi M, Voigt JU, Habib G, Zamorano JL, Lancellotti P, Badano LP. The use of pocket-size imaging devices: A position statement of the European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:85 – 87. doi:10.1093/ejechocard/jeq184
10. Dalen H, Haugen B, Graven T. Feasibility and clinical implementation of hand-held echocardiography. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(1): 49-54. doi: 10.1586/erc.12.165.
11. Kaul S, Senior R, Firschke C, Wang XQ, Lindner J, Villanueva FS et al. Incremental value of cardiac imaging in patients presenting to the emergency department with chest pain and without ST-segment elevation: A multicenter study. *Am Heart J* 2004;148:129 – 136. doi: 10.1016/j.ahj.2003.12.041
12. Via G, Hussain A, Wells M, Reardon R, ElBarbary M, Noble VE et al. International evidence-based recommendations for focused cardiac ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27:683.e1-e33. doi: 10.1016/j.echo.2014.05.001
13. Nucifora G, Badano L, Sarraf-Zadegan N, Karavidas A, Trocino G, Scaffidi G, et al. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. *Am J Cardiol* 2007;100:1068 – 1073. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.05.027
14. Escher F, Kasner M, Kuhl U, Heymer J, Wilkenshoff U, Tschöpe C, Schultheiss HP. New echocardiographic findings correlate with intramyocardial inflammation in endomyocardial biopsies of patients with acute myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:875420. doi: 10.1155/2013/875420.
15. Afonso L, Hari P, Pidlaon V, Kondur A, Jacob S, Khetarpal V. Acute myocarditis: Can novel echocardiographic techniques assist with diagnosis? *Eur J Echocardiogr* 2010;11: E5. doi: 10.1093/ejechocard/jep183.
16. Bossone E, Lyon A, Citro R, Athanasiadis A, Meimoun P, Parodi G et al. Takotsubo cardiomyopathy: An integrated multi- imaging approach. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:366 – 377. doi: 10.1093/ehjci/jet167
17. Hurst R, Prasad A, Askew J 3rd, Sengupta PP, Tajik AJ. Takotsubo cardiomyopathy: A unique cardiomyopathy with variable ventricular morphology. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3: 641 – 649. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.01.009.
18. Hagan P, Nienaber C, Isselbacher E, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): New insights into an old disease. *JAMA* 2000;283:897 – 903. doi:10.1001/jama.283.7.897
19. Flachskampf FA, Wouters PF, Edvardsen T, Evangelista A, Habib G, Hoffman P, Hoffmann R, Lancellotti P, Pepi M; European Association of Cardiovascular Imaging Document reviewers: Erwan Donal and Fausto Rigo. Recommendations for Transoesophageal echocardiography: EACVI update 2014. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:353 – 365. doi: 10.1093/ehjci/jeu015.
20. Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Nicolas V, Siglow V, Piepho A, Brockhoff C, Koschik DH, Spielmann RP. The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. *N Engl J Med* 1993;328:1 – 9. doi: 10.1056/NEJM199301073280101
21. Erbel R, Oelert H, Meyer J, Puth M, Mohr-Katoly S, Hausmann D, Daniel W, Maffei S, Caruso A, Covino FE, et al. Effect of medical and surgical therapy on aortic dissection evaluated by transesophageal echocardiography. Implications for prognosis and therapy. The European Cooperative Study Group on Echocardiography. *Circulation* 1993;87:1604 – 1615. doi: 10.1161/01.cir.87.5.1604
22. Kim SH, Song JM, Jung IH, Kim MJ, Kang DH, Song JK. Initial echocardiographic characteristics of pericardial effusion determine the pericardial complications. *Int J Cardiol* 2009;136:151 – 155. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.033
23. Metra M, Brutsaert D, Dei Cas L et al. Acute heart failure: epidemiology, classification, and pathophysiology. In: Tubaro M, Danchin N, Filippatos G et al. The ESC textbook of intensive and acute cardiac care. Oxford: Oxford University Press, 2010, pp. 471 – 482.
24. Nagueh S, Appleton C, Gillebert T, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Feb;22(2):107-33. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023

Для цитирования: О.Н. Джигоева, Д.О. Орлов, И.Г. Никитин. Эхокардиография в неотложной кардиологии. Часть 1. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4): 138-144. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-138-144

To cite: O.N. Dzhigoeva, D.O. Orlov, I.G. Nikitin. Echocardiography in acute cardiovascular care. Part 1. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (4): 138-144. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-138-144



УДК 616-002

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-145-152

ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ НА СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Р.Р. Аджигалиев¹ ✉, А.Е. Баутин², В.В. Пасюга¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Покровская Роща, 4, Астрахань, Российская Федерация, 414011; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

Основные положения

- Современные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что анестетики обладают противовоспалительными свойствами, которые могут снизить проявления системного воспалительного ответа (СВО) после хирургических вмешательств.

Резюме

Системный воспалительный ответ (СВО) является грозным осложнением хирургических вмешательств, увеличивающий заболеваемость и смертность пациентов. Известно, что анестетики обладают способностью влиять на иммунную систему и проявление СВО. Знание механизмов подобного влияния является клинически важным условием правильного выбора и применения анестетика с целью снижения проявления СВО и инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

Ключевые слова

Анестезия • Воспаление • Иммунная система • Системный воспалительный ответ

Поступила в редакцию: 25.08.19; поступила после доработки: 21.09.19; принята к печати: 15.10.19

EFFECTS OF GENERAL ANESTHESIA ON SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE DURING CARDIAC SURGERY WITH EXTRACORPOREAL CIRCULATION

R.R. Adzhigaliev¹ ✉, A.E. Bautin², V.V. Pasyuga¹

¹Federal State Budgetary Institution "Federal Center for Cardiovascular Surgery" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 4, Pokrovskaya Roscha St., Astrakhan, Russian Federation, 414011; ²Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2, Akkuratova St., St. Petersburg, Russian Federation, 197341

Highlights

- Recent experimental and clinical studies have reported that anesthetics possess anti-inflammatory properties that can reduce the manifestations of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) after surgery.

Abstract

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is a severe complication in surgical patients associated with increased morbidity and mortality. Anesthetics are known to produce certain effects on the immune system and the manifestation of SIRS. The understanding of these beneficial mechanisms allows selecting optimal anesthetics in order to reduce the manifestation of SIRS and infectious complications in the postoperative period.

Keywords

Anesthesia • Inflammation • Immune system • Systemic inflammatory response syndrome

Received: 25.08.19; received in revised form: 21.09.19; accepted: 15.10.19

Для корреспонденции: Аджигалиев Руслан Рафаэлевич, e-mail: adgigaliev@gmail.com, тел. +7 (8512) 478-518, +7 (960) 851-25-10; адрес: 414011, Россия, г. Астрахань, ул. Покровская Роща, 4

Corresponding author: Adzhigaliev Ruslan R., e-mail: adgigaliev@gmail.com, phones +7 (8512) 478-518, +7 (960) 851-25-10; address: Russian Federation, 414011, Astrakhan, 4, Pokrovskaya Roctha

Список сокращений

ГАМК	–	гамма-аминомасляная кислота	НФ-κБ	–	нуклеарный фактор каппа Б
ИК	–	искусственное кровообращение	СВО	–	системный воспалительный ответ
ИЛ	–	интерлейкин	ФНО	–	фактор некроза опухоли
ЛПС	–	липополисахарид			

Введение

Системный воспалительный ответ (СВО) является одним из неблагоприятных эффектов хирургических вмешательств, развивающийся в результате комбинации хирургического стресса, ишемически-реперфузионных повреждений, колебаний артериального давления, трансфузий компонентов крови, эндотоксинемии, гипергликемии, гипотермии и пр. [1]. В свою очередь проявление воспалительной реакции может привести к развитию послеоперационных органных и полиорганных дисфункций, а также летальному исходу [2]. Наиболее часто СВО развивается после кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением (ИК), в результате контакта компонентов крови с экстракорпоральным контуром [3].

Поскольку в основе СВО лежит активация различных компонентов клеточного и гуморального иммунитета, существует ряд методик, направленных на предотвращение и противодействие воспалительной реакции в ходе операций. Данные методики разделяют на технологические, использующие, например, различные модификации ИК [4], и фармакологические, применяющие различные фармакологические агенты. Во время операций подобными агентами могут выступить анестетики, обладающие противовоспалительными свойствами. Компоненты анестезии могут влиять на воспаление как опосредованно, подавляя ответную реакцию организма на стресс, так и напрямую, влияя на иммунные механизмы [5–8]. Изучение и применение подобных эффектов анестетиков, особенно в отношении ИК индуцированного СВО, является перспективной и актуальной проблемой.

Кетамин

Кетамин является антагонистом NMDA-рецепторов, проявляющим иммуномодулирующие свойства на разных уровнях воспаления [9]. Впервые на данный эффект кетамина обратили внимание после ранних наблюдений, описывающих благоприятные исходы у тяжелых больных, получавших кетамин, и экспериментальных работ, изучавших септический шок [10]. Противовоспалительные свойства кетамина связывают с его влиянием на иммунокомпетентные клетки, продукцию цитокинов и других медиаторов воспаления. В недавнем исследовании данный эффект частично объясняется способностью подавлять транскрипцию фактора активатора протеин-1 и нуклеарного фактора

каппа Б (НФ-κБ), регулирующих продукцию ряда противовоспалительных медиаторов [11]. Так, в экспериментальных работах, моделировавших сепсис у крыс, при использовании кетамина наблюдали снижение смертности и концентрации фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) [9, 12]. При этом кетамин в терапевтических дозировках снижал липополисахарид (ЛПС) индуцированное повреждение печени, уменьшая продукцию циклооксигеназы (ЦОГ-2), индуцированную синтазой оксида азота (NO-синтаза) и взаимодействуя с НФ-κБ [9, 12]. В больших дозировках кетамин подавляет продукцию супероксидного радикала и оказывает влияние на фагоцитоз нейтрофилов и моноцитов [13]. Кроме работ, демонстрирующих противовоспалительный эффект кетамина *in vitro*, существуют и клинические подтверждения данного эффекта. Так, в ряде исследований кетамин снижал выраженность повышения концентрации ИЛ-6 и С-реактивного белка (СРБ) во время и после коронарного шунтирования с ИК, а также нейтрофильную инфильтрацию миокарда в ходе ишемии и реперфузии [14].

Мидазолам

Мидазолам – бензодиазепин, взаимодействующий с ГАМК-рецепторами и повышающий их чувствительность к медиатору гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Известно, что мидазолам способен влиять на функцию иммунной системы, связываясь с периферическими рецепторами макрофагов и модулируя метаболическое окисление [15]. Предполагается также, что мидазолам, взаимодействуя с данными рецепторами, ингибирует продукцию макрофагами ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО [16]. Результаты клинических исследований косвенно подтверждают влияние агонистов периферических и смешанных ГАМК-рецепторов на функцию фагоцитов в ходе воспалительного ответа [15].

В ряде работ продемонстрирована важная роль мидазолама в ЛПС индуцированной экспрессии ЦОГ и NO-синтазы и снижении секреции ИЛ-8 нейтрофилами [17]. В другом исследовании использование мидазолама уменьшало постишемическую проницаемость коронарных артерий для нейтрофилов в ходе ишемии и реперфузии миокарда [18]. Мидазолам обладает минимальным подавляющим эффектом на кислородный взрыв нейтрофилов, нейтрофильный фагоцитоз и клиренс *Escherichia coli* [19]. Мидазолам также *in vitro* уменьшает активацию

тучных клеток, запускаемую ФНО, и снижает экспрессию матричной РНК ИЛ-6 в человеческих мононуклеарных клетках [20]. В то же время в отношении септических пациентов мидазолам не проявил достоверного снижения продукции цитокинов [15].

Тиопентал

Тиопентал – барбитурат, взаимодействующий с ГАМК рецепторами, влияние которого на неспецифический иммунитет довольно хорошо изучено. Описана высокая частота развития инфекционного процесса у пациентов с повышенным внутричерепным давлением, получавших длительную инфузию тиопентала [7, 21]. В терапевтических концентрациях тиопентал угнетает бактерицидную функцию лейкоцитов, поляризацию нейтрофилов, фагоцитоз, хемотаксис, адгезию, респираторный взрыв и хемотаксис моноцитов [5]. В высоких дозировках тиопентал подавляет фагоцитоз нейтрофилов и моноцитов [7]. Недавние исследования свидетельствуют о подавлении тиопенталом активности НФ-кБ [7].

Пропофол

Внутривенный гипнотик пропофол в экспериментальных работах так же продемонстрировал ряд противовоспалительных свойств [22]. На клеточном уровне пропофол ингибирует перекисное окисление липидов, увеличивает высвобождение эндотелием оксида азота, защищает эндотелий от повреждающего действия свободных радикалов, снижая реперфузионные повреждения [23, 24]. К. Mikawa и соавт. показали, что пропофол в клинических дозировках может подавлять хемотаксис нейтрофилов, фагоцитоз и образование свободных радикалов [25]. Во время проведения ИК пропофол способен сохранять гепатоспланхнический кровотока, тем самым поддерживая слизистый барьер [26]. Пропофол также нарушает баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, повышая концентрацию противовоспалительных цитокинов – ИЛ-10 и антагониста рецептора ИЛ-1 [27] и снижая концентрацию ИЛ-8 [28]. Часть таких эффектов пропофола, как подавление респираторного взрыва нейтрофилов, возможно, связана с действием растворителя интралипида [7, 29]. Способность же снижать образование свободных радикалов принадлежит непосредственно пропофолу [27].

Дексмететомидин

Дексмететомидин – селективный агонист $\alpha 2$ -адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств. Экспериментальные и клинические исследования демонстрируют снижение дексмететомидином уровня провоспалительных

цитокинов [15]. Предположительные механизмы противовоспалительного влияния дексмететомидина объясняются влиянием на макрофаги и моноциты, опосредованное стимуляцией $\alpha 2$ -адренорецепторов, угнетением апоптоза, центральным симпатолитическим эффектом и антиноцицептивным действием [30]. Дексмететомидин достоверно снижал концентрацию СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО и уровень лейкоцитов у критических и послеоперационных больных [30]. Для более точного объяснения данных механизмов требуются дальнейшие экспериментальные и клинические исследования.

Ингаляционные анестетики

Ингаляционные анестетики обладают способностью снижать функцию нейтрофилов, пролиферацию лейкоцитов и угнетать продукцию цитокинов ИЛ-1 β и ФНО мононуклеарными клетками крови [5, 6, 8]. Так, описывают уменьшение продукции провоспалительных цитокинов альвеолярными клетками крыс в ответ на воздействие галогеновых анестетиков [7]. В то же время исследователи наблюдали стимуляцию ингаляционными анестетиками экспрессии генов провоспалительных цитокинов [8].

Севофлуран

Иммуномодулирующее действие севофлурана преимущественно основано на эффекте preconditionирования. Использование севофлурана может обеспечить защиту организма от эндотоксинемии и ишемически-реперфузионных повреждений миокарда и других органов [31]. Севофлуран уменьшает активацию НФ-кБ и последующую экспрессию провоспалительных медиаторов через toll-подобные рецепторы (англ. Toll-like receptor, TLRs) [8]. Данный эффект более выражен у севофлурана по сравнению с изофлураном и энфлураном. Кроме этого, севофлуран предотвращает дисфункцию сосудистого эндотелия, вызванную окислительными процессами и воспалением в ответ на дисрегуляцию функции эндотелиальной синтазы оксида азота [8].

Изофлуран

При использовании изофлурана исследователи выявили снижение уровня лейкоцитов и провоспалительных цитокинов, а также уменьшение активации и поляризации макрофагов [8]. Изофлуран также уменьшает свободнорадикальное повреждение миокарда, угнетает фагоцитоз и бактерицидную функцию альвеолярных макрофагов. Механизм данного эффекта связывают с влиянием изофлурана на протеинкиназу C и ингибированием НФ-кБ [8].

В то же время применение изофлурана у крыс вызывало когнитивные расстройства, увеличение ИЛ-1 β и уровня каспазы 3 как у молодых, так и у пожилых особей. В другом исследовании наблюдали

воздействие изофлурана на человеческую нейтрофилию, сопровождавшееся активацией НФ-кБ и увеличением продукции провоспалительных цитокинов [32]. Данные результаты свидетельствуют о возможном индуцировании изофлураном нейровоспаления.

Опиоиды

Об иммуносупрессивных свойствах опиоидов косвенно известно с начала 19 века. Различные опиоидные препараты оказывают подобное влияние в разной степени в зависимости от многих факторов, в том числе от длительности применения [33]. Множественный противовоспалительный эффект опиоидов связан как с непрямым действием через центральную нервную систему, так и за счет прямого влияния на клеточный иммунитет [34]. Иммуномодулирующие свойства опиоидов также связывают с центральными нейро-эндокринными, нейро-парокринными и периферическими механизмами [35]. Существуют доказательства влияния опиоидов на циркадный ритм адренокортикотропного гормона и кортизола, сопровождающееся повышением продукции данных гормонов и иммуносупрессией [35]. Известно также, что на поверхности ряда иммунных клеток обнаружены высокоаффинные (или высокоаффинные?) μ , δ , κ опиоидные рецепторы [36].

Морфин

Существуют экспериментальные данные, доказывающие наличие у морфина иммунорегуляторных свойств, ослабляющих СВО после ИК [37]. Выявлено, что морфин ингибирует воспалительную активацию гранулоцитов и макрофагов, что приводит к редукции фагоцитоза и значительному снижению продукции цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО. Считается, что эти свойства морфина опосредованы воздействием на μ -3 морфин-селективные рецепторы моноцитов и гранулоцитов [37]. G.S. Murphy et al. продемонстрировали снижение уровней цитокинов, ингибирование экспрессии молекул адгезии и низкую частоту послеоперационной гипертермии после кардиохирургических вмешательств с ИК при использовании в общей многокомпонентной анестезии морфина [38]. Дано описание более пролонгированной послеоперационной анальгезии при использовании морфина [39], которая также может быть связана с иммунорегуляторными свойствами этого опиоида [40].

Фентанил

Фентанил – наркотический анальгетик, широко используемый интраоперационно. Известно, что фентанил усиливает цитотоксичность натуральных киллеров (НК-клеток), увеличивая их количество. В то же время продукция супероксида полиморф-

ноядерными лейкоцитами и количество В и Т лимфоцитов оставались неизменными у здоровых добровольцев, получавших фентанил [7, 41]. Данные свойства фентанила опосредованы его центральным действием и не связаны с прямым влиянием на иммунные клетки. В отличие от морфина фентанил не имеет сродства с μ -3 опиоидными рецепторами и по этой причине лишен способности прямого влияния на систему клеточного иммунитета [42].

Местные анестетики

Местные анестетики влияют напрямую на функцию полиморфонуклеарных лейкоцитов, макрофагов и моноцитов. Предполагается, что лидокаин и ропивакаин подавляют экспрессию адгезивных молекул CD11b/CD18 на поверхности полиморфонуклеарных лейкоцитов, регулируемую ФНО [43]. Возможно, этим объясняется снижение агрегации, миграции и аккумуляции в очаге воспаления при использовании местных анестетиков. При этом возможно увеличение восприимчивости организма к инфекции и уменьшение контроля бактериальной пролиферации [44].

В то же время описан антибактериальный эффект местных анестетиков как *in vitro*, так и *in vivo*, однако лишь в больших концентрациях. Так, в одном из исследований лидокаин подавлял рост *Escherichia coli* и *Streptococcus pneumoniae*. В другом исследовании лидокаин также снижал рост *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Таким образом, местные анестетики в обычных дозировках теоретически увеличивают риск развития инфекции, в то время как антибактериальный и противовирусный эффект развивается при использовании больших дозировок [5, 6, 43, 44].

Клиническое применение противовоспалительных свойств анестетиков

Противовоспалительные свойства анестетиков могут сыграть как положительную, так и отрицательную роль в послеоперационном ведении пациентов. Для большинства стабильных пациентов с сохранной функцией иммунной системы иммуносупрессивное влияние анестетиков незначимо [45]. Однако для пациентов со сниженным иммунитетом, тяжелой сопутствующей патологией, пожилого возраста данный эффект анестетиков может способствовать развитию в послеоперационном периоде инфекционных осложнений, увеличению заболеваемости и смертности [46]. Поскольку количество подобных пациентов возрастает с каждым годом, анестезиолог-реаниматолог должен тщательно подходить к выбору и использованию анестетиков.

В то же время иммуносупрессивный эффект анестетиков может быть терапевтически полезен, снижая выраженность воспалительной реакции

при ишемически-реперфузионных повреждениях, развитии СВО и острым респираторным дистресс-синдромом (остром респираторном дистресс-синдроме?). Так, ряд авторов наблюдали иммунорегуляторные свойства у некоторых анестетиков, ослабляющие проявления СВО во время кардиохирургических вмешательств с ИК. В 2007 г. G. S. Murphy et al. продемонстрировали в клинических условиях противовоспалительные эффекты морфина при вмешательствах по поводу реваскуляризации миокарда в условиях ИК. Авторы обнаружили меньшую концентрацию ИЛ-6 и адгезивных молекул CD 11b и CD 18 после операции при применении морфина в сравнении с фентанилом [38]. Подобные результаты с более широким спектром цитокинов получены в другом исследовании в 2017 г. [47]. S. Sayed et al. также показали способность компонентов анестезии снижать проявления СВО во время кардиохирургических вмешательств по поводу приобретенных пороков сердца [48]. Однако большинство имеющихся исследований, посвященных влиянию анестетиков на воспалительный ответ, получены в экспериментальных условиях *in vitro*.

В то время как в операционной введение анестетиков ограничено по времени, в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии при необходимости пациенты могут длительно получать анестетики с целью седации. В таких условиях иммуносупрессивные свойства анестетиков могут оказать выраженное отрицательное влияние. Так, описаны частые инфекционные осложнения у пациентов, длительно получавших инфузию тилопента [7, 21]. В настоящее время препаратами

выбора с целью седации в отделении реанимации и интенсивной терапии являются пропофол и бензодиазепины, также обладающие иммуносупрессивными свойствами. С целью снижения риска развития неблагоприятных эффектов данных препаратов необходимо использовать минимально возможные дозировки и длительность введения.

Заключение

Влияние различных компонентов общей анестезии на иммунную систему пациента может быть разнонаправленным. В условиях кардиохирургического оперативного вмешательства с высоким риском развития СВО эти свойства препаратов, используемых для анестезии, могут как благоприятно воздействовать на течение послеоперационного периода, так и способствовать развитию осложнений. Механизм данного влияния объясняется, с одной стороны, подавлением реакции организма на стресс, с другой – прямым действием анестетиков на иммунокомпетентные клетки. Практическое использование противовоспалительных свойств анестетиков мало изучено и требует проведения дальнейших клинических исследований.

Конфликт интересов

Адджигалиев Р.Р. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Баутин А.Е. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Пасюга В.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Адджигалиев Руслан Рафаэлевич, врач высшей категории, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация;

Баутин Андрей Евгеньевич, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, доктор медицинских наук, доцент, врач высшей категории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

Пасюга Вадим Владимирович, заведующий отделения анестезиологии-реаниматологии, кандидат медицинских наук, врач высшей категории Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация.

Author Information Form

Adzhigaliev Ruslan R., anesthesiologist and intensivist at the Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation;

Bautin Andrei E., PhD, Head of the Intensive Care Research Laboratory, Associate Professor at the Department of Intensive Care, Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;

Pasyuga Vadim V., PhD, Head of the Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation

Вклад авторов в статью

APP – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

Author Contribution Statement

ARR – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

БАЕ – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ПВВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

BAE – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

PVV – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kohl B.A., Deutschman C.S. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2006; 12: 325–332.
- Balk R.A. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Clin*. 2000; 16: 337–52. doi:10.1016/S0749-0704(05)70113-5.
- Nesher N., Frolkis I., Vardi M., Sheinberg N., Bakir I., Caselman F. et al. Higher levels of serum cytokines and myocardial tissue markers during on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *J. Card. Surg.* 2006; 21: 395–402. doi: 10.1111/j.1540-8191.2006.00272.x
- Stassano P., Di Tommaso L., Monaco M., Iesu S., Brando G., Buonpane S., Ambrosio G., Di Benedetto G., Pepino P. Myocardial revascularization by left ventricular assisted beating heart is associated with reduced systemic inflammatory response. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87: 46–52. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.098.
- Colucci D.G., Puig N.R., Hernandez P.R. Influence of anesthetic drugs on immune response: from inflammation to immunosuppression. *OA Anesthetics*. 2013; 1: 21–38.
- Kurosawa S., Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J. Anesth.* 2008; 22: 263–77. doi: 10.1007/s00540-008-0626-2.
- Schneemilch C.E., Schilling T., Bank U. Effects of general anaesthesia on inflammation. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2004; 18: 493–507.
- Lee Y.M., Song B.C., Yeum K.J. Impact of volatile anesthetics on oxidative stress and inflammation. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:242709. doi: 10.1155/2015/242709.
- Loix S., De Kock M., Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 2011; 62: 47–58.
- Kock M., Loix S., Lavand'homme P. Ketamine and peripheral inflammation. *CNS Neurosci. Ther.* 2013; 19: 403–10. doi: 10.1111/cns.12104.
- Welters I.D., Hafer G., Menzebach A., Mühling J., Neuhäuser C., Browning P., Goumon Y.
- Author information et al. Ketamine inhibits transcription factors activator protein 1 and nuclear factor-kappaB, Interleukin-8 production, as well as CD11b and CD16 expression: studies in human leukocytes and leukocytic cell lines. *Anesth. Analg.* 2010; 110: 934–41. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c95cfa.
- Hirota K., Lambert D.G. Ketamine: new uses for an old drug? *Br. J. Anaesth.* 2011; 107: 123–6. doi: 10.1093/bja/aer221.
- Heller A., Heller S., Blecken S., Urbaschek R., Koch T. Effects of intravenous anesthetics on bacterial elimination in human blood in vitro. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1998; 42: 518–26.
- Roytblat L., Talmor D., Rachinsky M., Greemberg L., Pekar A., Appelbaum A., Gurman G.M., Shapira Y., Duvdenani A. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* 1998; 87: 266–71.
- Memiş D., Hekimoğlu S., Vatan I., Yandım T., Yüksel M. Effects of midazolam and dexmedetomidine on inflammatory responses and gastric intramucosal pH to sepsis, in critically ill patients. *Br. J. Anaesth.* 2007; 98: 550–2. doi: 10.1093/bja/aem017
- Zavala F., Haumont J., Lenfant M. Interaction of benzodiazepines with mouse macrophages. *Eur. J. Pharmacol.* 1984; 106: 561–6.
- Kim S.N., Son S.C., Lee S.M., Kim C.S., Yoo D.G., Lee S.K., Hur G.M., Park J.B., Jeon B.H. Midazolam inhibits proinflammatory mediators in the lipopolysaccharide-activated macrophage. *Anesthesiology*. 2006; 105: 105–10. DOI: 10.1097/0000542-200607000-00019
- Szekely A., Heindl B., Zahler S., Conzen P.F., Becker B.F. Nonuniform behavior of intravenous anesthetics on postischemic adhesion of neutrophils in the guinea pig heart. *Anesth. Analg.* 2000; 90: 1293–300.
- Heine J., Leuwer M., Scheinichen D., Arseniev L., Jaeger K., Piepenbrock S. Flow cytometry evaluation of the in vitro influence of four i.v. anaesthetics on respiratory burst of neutrophils. *Br. J. Anaesth.* 1996; 77: 387–92.
- Nishina K., Akamatsu H., Mikawa K., Shiga M., Maekawa N., Obara H., Niwa Y. The inhibitory effects of thiopental, midazolam, and ketamine on human neutrophil functions. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 159–65. doi: 10.1097/0000539-199801000-00032
- Eberhardt K.E., Thimm B.M., Spring A., Maskos W.R. Dose-dependent rate of nosocomial pulmonary infection in mechanically ventilated patients with brain oedema receiving barbiturates: a prospective case study. *Infection*. 1992; 20: 12–8.
- Corcoran T.B., Engel A., Sakamoto H., O'Callaghan-Enright S., O'Donnell A., Heffron J.A., et al. The effects of propofol on lipid peroxidation and inflammatory response in elective coronary artery bypass grafting. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2004; 18: 592–604. doi: 10.1053/j.jvca.2004.07.018
- Petros A.J., Bogle R.G., Pearson J.D. Propofol stimulates nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 109: 6–7.
- Mathy-Hartert M., Mouithys-Mickalad A., Kohnen S., Deby-Dupont G., Lamy M., Hans P. Effects of propofol on endothelial cells subjected to a peroxynitrite donor (SIN-1). *Anaesthesia*. 2000; 55: 1066–71.
- Mikawa K., Akamatsu H., Nishina K., Shiga M., Maekawa N., Obara H. et al. Propofol inhibits human neutrophil functions. *Anesth. Analg.* 1998; 87: 695–700.
- Christiansen C.L., Ahlburg P., Jakobsen C.J., Andresen E.B., Paulsen P.K. The influence of propofol and midazolam/halothane anesthesia on hepatic SvO₂ and gastric mucosal pH during cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1998; 12: 418–21.
- Gilliland H.E., Armstrong M.A., Carabine U., McMurray T.J. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 1997; 85: 1394–8.
- Galley H.F., Dubbels A.M., Webster N.R. The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 1289–93.
- Cleary T.G., Pickering L.K. Mechanisms of intralipid effect on polymorphonuclear leukocytes. *J. Clin. Lab. Immunol.* 1983; 11: 21–6.
- Li B., Li Y., Tian S., Wang H., Wu H., Zhang A., Gao C. Anti-inflammatory effects of perioperative dexmedetomidine administered as an adjunct to general anesthesia: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 12342. doi: 10.1038/srep12342.
- Louvier N., Lancon J.P. Do halogenated anesthetics protect from ischemic and reperfusion myocardial injuries? *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1994; 13: 690–8.
- Blum F.E., Zuo Z. Volatile anesthetics-induced neuroinflammatory and anti-inflammatory responses. *Med. Gas. Res.* 2013; 3: 16. doi: 10.1186/2045-9912-3-16
- Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat. Med.* 2006; 20: 9–15.

35. Lysle D.T., Hoffman K.E., Dykstra L.A. Evidence for the involvement of the caudal region of the periaqueductal gray in a subset of morphine-induced alterations of immune status. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1996; 277: 1533–40.

36. Al-Hashimi M., Scott W.M., Thompson J.P., Lambert D.G. Editor's choice: Opioids and immune modulation: more questions than answers. *Br. J. Anaesth.* 2013; 111: 80–8. doi: 10.1093/bja/aet153.

37. Stefano G.B., Rodriguez M., Glass R., Cesares F., Hughes T.K., Bilfinger T.V. Hyperstimulation of leukocytes by plasma from cardiopulmonary bypass patients is diminished by morphine and IL-10 pretreatment. *J. Cardiovasc. Surg.* 1995; 36 (1): 25–30.

38. Stefano G.B., Scharrer B., Smith E.M., Hughes T.K. Jr., Magazine H.I., Bilfinger T.V., Hartman A.R., Fricchione G.L., Liu Y., Makman M.H. Opioid and opiate immunoregulatory processes. *Crit. Rev. Immunol.* 1996; 16 (2): 109–144. doi: 10.1615/critrevimmunol.v16.i2.10

39. Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H., Avram M.J., Vender J.S. The effects of morphine and fentanyl on the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. *Anesth. Analg.* 2007; 104 (6): 1334–1342. doi: 10.1213/01.ane.0000264108.47280.f5

40. Claxton A.R., McGuire G., Chung F., Cruise C. Evaluation of morphine versus fentanyl for postoperative analgesia after ambulatory surgical procedures. *Anesth. Analg.* 1997; 84 (3): 509–514.

41. Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H., Greenberg S.B., Avram M.J., Vender J.S., Sherwani S.S., Nisman M., Doroski V. Morphine-based cardiac anesthesia provides superior early recovery compared with fentanyl in elective cardiac surgery patients. *Anesth. Analg.* 2009; 109 (2): 311–319.

doi: 10.1213/ane.0b013e3181a90adc.

42. Taylor N.M., Lacoumenta S., Hall G.M. Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery. *Anaesthesia.* 1997; 52 (2): 112–115.

43. Jacobs R., Karst M., Scheinichen D., Bevilacqua C., Schneider U., Heine J., Schedlowski M., Schmidt R.E. Effects of fentanyl on cellular immune functions in man. *Int. J. Immunopharmacol.* 1999; 21: 445–54. doi: 10.1016/s0192-0561(99)00025-9

44. Cassuto J., Sinclair R., Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2006; 50: 265–82. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.00936.x

45. Hahnenkamp K., Herroeder S., Hollmann M.W. Regional anaesthesia, local anaesthetics and the surgical stress response. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2004; 18: 509–27. doi: 10.1016/j.bpa.2004.01.004

46. Toft P., Tønnesen E. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. *Curr. Anaesth. Crit. Care.* 2008; 19: 349–53. doi: 10.1016/j.cacc.2008.07.009

47. Homburger J.A., Meiler S.E. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2006; 19: 423–8. doi: 10.1097/01.aco.0000236143.61593.14

48. Аджигалиев Р.Р., Баутин А.Е., Илов Н.Н., Пасюга В.В., Тарасов Д.Г. Различное влияние наркотических анальгетиков на динамику активности цитокинов во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* 2017; 14 (5): 34–40.

49. Sayed S., Maghraby H., Momen S., Hassan L., Asker F., Sayed D., Elgezawi E. Effect of morphine and fentanyl on inflammatory biomarkers in rheumatic heart patients undergoing valve replacement surgery. *Anesth. Clin. Res.* 2014; 5 (6): 412–20. doi:10.4172/2155-6148.1000412

REFERENCES

1. Kohl B.A., Deutschman C.S. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2006; 12: 325–332.

2. Balk R.A. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Clin.* 2000; 16: 337–52. doi:10.1016/S0749-0704(05)70113-5.

3. Nesher N., Frolkis I., Vardi M., Sheinberg N., Bakir I., Caselman F. et al. Higher levels of serum cytokines and myocardial tissue markers during on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *J. Card. Surg.* 2006; 21: 395–402. doi: 10.1111/j.1540-8191.2006.00272.x

4. Stassano P., Di Tommaso L., Monaco M., Iesu S., Brando G., Buonpane S., Ambrosio G., Di Benedetto G., Pepino P. Myocardial revascularization by left ventricular assisted beating heart is associated with reduced systemic inflammatory response. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87: 46–52. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.098.

5. Colucci D.G., Puig N.R., Hernandez P.R. Influence of anesthetic drugs on immune response: from inflammation to immunosuppression. *OA Anesthetics.* 2013; 1: 21–38.

6. Kurosawa S., Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J. Anesth.* 2008; 22: 263–77. doi: 10.1007/s00540-008-0626-2.

7. Schneemilch C.E., Schilling T., Bank U. Effects of general anaesthesia on inflammation. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2004; 18: 493–507.

8. Lee Y.M., Song B.C., Yeum K.J. Impact of volatile anesthetics on oxidative stress and inflammation. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:242709. doi: 10.1155/2015/242709.

9. Loix S., De Kock M., Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 2011; 62: 47–58.

10. Kock M., Loix S., Lavand'homme P. Ketamine and peripheral inflammation. *CNS Neurosci. Ther.* 2013; 19: 403–10. doi: 10.1111/cns.12104.

11. Welters I.D., Hafer G., Menzebach A., Mühling J., Neuhäuser C., Browning P., Goumon Y.

12. Author information et al. Ketamine inhibits transcription

factors activator protein 1 and nuclear factor-kappaB, Interleukin-8 production, as well as CD11b and CD16 expression: studies in human leukocytes and leukocytic cell lines. *Anesth. Analg.* 2010; 110: 934–41. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c95cfa.

13. Hirota K., Lambert D.G. Ketamine: new uses for an old drug? *Br. J. Anaesth.* 2011; 107: 123–6. doi: 10.1093/bja/aer221.

14. Heller A., Heller S., Blecken S., Urbaschek R., Koch T. Effects of intravenous anesthetics on bacterial elimination in human blood in vitro. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1998; 42: 518–26.

15. Roytblat L., Talmor D., Rachinsky M., Greemberg L., Pekar A., Appelbaum A., Gurman G.M., Shapira Y., Duvdenani A. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* 1998; 87: 266–71.

16. Memiş D., Hekimoğlu S., Vatan İ., Yandım T., Yüksel M. Effects of midazolam and dexmedetomidine on inflammatory responses and gastric intramucosal pH to sepsis, in critically ill patients. *Br. J. Anaesth.* 2007; 98: 550–2. doi: 10.1093/bja/aem017

17. Zavala F., Haumont J., Lenfant M. Interaction of benzodiazepines with mouse macrophages. *Eur. J. Pharmacol.* 1984; 106: 561–6.

18. Kim S.N., Son S.C., Lee S.M., Kim C.S., Yoo D.G., Lee S.K., Hur G.M., Park J.B., Jeon B.H. Midazolam inhibits proinflammatory mediators in the lipopolysaccharide-activated macrophage. *Anesthesiology.* 2006; 105: 105–10. DOI: 10.1097/00000542-200607000-00019

19. Szekely A., Heindl B., Zahler S., Conzen P.F., Becker B.F. Nonuniform behavior of intravenous anesthetics on postischemic adhesion of neutrophils in the guinea pig heart. *Anesth. Analg.* 2000; 90: 1293–300.

20. Heine J., Leuwer M., Scheinichen D., Arseniev L., Jaeger K., Piepenbrock S. Flow cytometry evaluation of the in vitro influence of four i.v. anesthetics on respiratory burst of neutrophils. *Br. J. Anaesth.* 1996; 77: 387–92.

21. Nishina K., Akamatsu H., Mikawa K., Shiga M., Maekawa N., Obara H., Niwa Y. The inhibitory effects of thiopental,

- midazolam, and ketamine on human neutrophil functions. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 159–65. doi: 10.1097/00000539-199801000-00032
22. Eberhardt K.E., Thimm B.M., Spring A., Maskos W.R. Dose-dependent rate of nosocomial pulmonary infection in mechanically ventilated patients with brain oedema receiving barbiturates: a prospective case study. *Infection.* 1992; 20: 12–8.
23. Corcoran T.B., Engel A., Sakamoto H., O'Callaghan-Enright S., O'Donnell A., Heffron J.A., et al. The effects of propofol on lipid peroxidation and inflammatory response in elective coronary artery bypass grafting. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2004; 18: 592–604. doi: 10.1053/j.jvca.2004.07.018
24. Petros A.J., Bogle R.G., Pearson J.D. Propofol stimulates nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 109: 6–7.
25. Mathy-Hartert M., Mouithys-Mickalad A., Kohnen S., Deby-Dupont G., Lamy M., Hans P. Effects of propofol on endothelial cells subjected to a peroxynitrite donor (SIN-1). *Anaesthesia.* 2000; 55: 1066–71.
26. Mikawa K., Akamatsu H., Nishina K., Shiga M., Maekawa N., Obara H. et al. Propofol inhibits human neutrophil functions. *Anesth. Analg.* 1998; 87: 695–700.
27. Christiansen C.L., Ahlburg P., Jakobsen C.J., Andresen E.B., Paulsen P.K. The influence of propofol and midazolam/halothane anesthesia on hepatic SvO₂ and gastric mucosal pH during cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1998; 12: 418–21.
28. Gilliland H.E., Armstrong M.A., Carabine U., McMurray T.J. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 1997; 85: 1394–8.
29. Galley H.F., Dubbels A.M., Webster N.R. The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 1289–93.
30. Cleary T.G., Pickering L.K. Mechanisms of intralipid effect on polymorphonuclear leukocytes. *J. Clin. Lab. Immunol.* 1983; 11: 21–6.
31. Li B., Li Y., Tian S., Wang H., Wu H., Zhang A., Gao C. Anti-inflammatory effects of perioperative dexmedetomidine administered as an adjunct to general anesthesia: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 12342. doi: 10.1038/srep12342.
32. Louvier N., Lancon J.P. Do halogenated anesthetics protect from ischemic and reperfusion myocardial injuries? *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1994; 13: 690–8.
33. Blum F.E., Zuo Z. Volatile anesthetics-induced neuroinflammatory and anti-inflammatory responses. *Med. Gas. Res.* 2013; 3: 16. doi: 10.1186/2045-9912-3-16
34. Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat. Med.* 2006; 20: 9–15.
35. Lysle D.T., Hoffman K.E., Dykstra L.A. Evidence for the involvement of the caudal region of the periaqueductal gray in a subset of morphine-induced alterations of immune status. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1996; 277: 1533–40.
36. Al-Hashimi M., Scott W.M., Thompson J.P., Lambert D.G. Editor's choice: Opioids and immune modulation: more questions than answers. *Br. J. Anaesth.* 2013; 111: 80–8. doi: 10.1093/bja/aet153.
37. Stefano G.B., Rodriguez M., Glass R., Cesares F., Hughes T.K., Bilfinger T.V. Hyperstimulation of leukocytes by plasma from cardiopulmonary bypass patients is diminished by morphine and IL-10 pretreatment. *J. Cardiovasc. Surg.* 1995; 36 (1): 25–30.
38. Stefano G.B., Scharrer B., Smith E.M., Hughes T.K. Jr., Magazine H.I., Bilfinger T.V., Hartman A.R., Fricchione G.L., Liu Y., Makman M.H. Opioid and opiate immunoregulatory processes. *Crit. Rev. Immunol.* 1996; 16 (2): 109–144. doi: 10.1615/critrevimmunol.v16.i2.10
39. Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H., Avram M.J., Vender J.S. The effects of morphine and fentanyl on the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. *Anesth. Analg.* 2007; 104 (6): 1334–1342. doi: 10.1213/01.ane.0000264108.47280.f5
40. Claxton A.R., McGuire G., Chung F., Cruise C. Evaluation of morphine versus fentanyl for postoperative analgesia after ambulatory surgical procedures. *Anesth. Analg.* 1997; 84 (3): 509–514.
41. Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H., Greenberg S.B., Avram M.J., Vender J.S., Sherwani S.S., Nisman M., Doroski V. Morphine-based cardiac anesthesia provides superior early recovery compared with fentanyl in elective cardiac surgery patients. *Anesth. Analg.* 2009; 109 (2): 311–319. doi: 10.1213/ane.0b013e3181a90adc.
42. Taylor N.M., Lacoumenta S., Hall G.M. Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery. *Anaesthesia.* 1997; 52 (2): 112–115.
43. Jacobs R., Karst M., Scheinichen D., Bevilacqua C., Schneider U., Heine J., Schedlowski M., Schmidt R.E. Effects of fentanyl on cellular immune functions in man. *Int. J. Immunopharmacol.* 1999; 21: 445–54. doi: 10.1016/s0192-0561(99)00025-9
44. Cassuto J., Sinclair R., Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2006; 50: 265–82. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.00936.x
45. Hahnenkamp K., Herroeder S., Hollmann M.W. Regional anaesthesia, local anaesthetics and the surgical stress response. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2004; 18: 509–27. doi: 10.1016/j.bpa.2004.01.004
46. Toft P., Tønnesen E. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. *Curr. Anaesth. Crit. Care.* 2008; 19: 349–53. doi: 10.1016/j.cacc.2008.07.009
47. Homburger J.A., Meiler S.E. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2006; 19: 423–8. doi: 10.1097/01.aco.0000236143.61593.14
48. Аджигалиев Р.Р., Баутин А.Е., Илов Н.Н., Пасюга В.В., Тарасов Д.Г. Различное влияние наркотических анальгетиков на динамику активности цитокинов во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* 2017; 14 (5): 34–40.
49. Sayed S., Maghraby H., Momen S., Hassan L., Asker F., Sayed D., Elgezawi E. Effect of morphine and fentanyl on inflammatory biomarkers in rheumatic heart patients undergoing valve replacement surgery. *Anesth. Clin. Res.* 2014, 5 (6): 412–20. doi:10.4172/2155-6148.1000412

Для цитирования: Р.Р. Аджигалиев, А.Е. Баутин, В.В. Пасюга. Влияние компонентов общей анестезии на системный воспалительный ответ при кардиохирургических вмешательствах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4): 145–152. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-145-152

To cite: R.R. Adzhigaliev, A.E. Bautin, V.V. Pasyuga. Effects of general anesthesia on systemic inflammatory response during cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019; 8 (4): 145–152. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-145-152

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» просит авторов внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

Правила по подготовке рукописей в журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» составлены с учетом рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, подготовленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE), методических рекомендаций по подготовке и оформлению научных статей в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных, разработанных Ассоциацией научных редакторов и издателей и Министерством образования и науки Российской Федерации. Обращаем внимание авторов, что проведение и описание всех клинических исследований должно соответствовать стандартам CONSORT – (<http://www.consort-statement.org>).

Все рукописи, поступающие в редакцию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», проходят обязательную проверку в системах антиплагиат (рукописи, представленные на русском языке, проходят проверку в системе Антиплагиат; рукописи, представленные на английском языке, проходят проверку в системе iThenticate).

Журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» принимает к печати следующие рукописи:

1. Оригинальные исследования – рукописи, которые содержат описания оригинальных данных, вносящих приоритетный вклад в накопление научных знаний. Объем статьи – до 20 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 25 источников литературы. Резюме должно быть структурировано, и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), и не превышать 300 слов.

2. Клинические случаи – краткое, информационное сообщение, представляющее сложную диагностическую проблему и объяснение как ее решить или описание редкого клинического случая. Объем текста до 5 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 10 источников литературы, с неструктурируемым резюме, которое не должно превышать 200 слов.

3. Аналитический обзор – критическое обобщение исследовательской темы. Объем – до 25 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с неструктурируемым резюме, которое не должно превышать 250 слов.

4. Передовая статья – объем текста до 1500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 20 источников литературы, с неструктурированным или структурируемым резюме, которое не

должно превышать 250 слов.

5. Письма в редакцию – обсуждение определенной статьи, опубликованной в журнале «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Объем не более 500 слов, без резюме.

6. Анонс – информационное сообщение о научно-практических конференциях, конгрессах, научно-исследовательских грантах. Объем до 600 слов, без резюме.

РАЗДЕЛ 1. Сопроводительные документы

1. Сопроводительное письмо должно содержать общую информацию и включать (1) указание, что данная рукопись ранее не была опубликована, (2) рукопись не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале (в случае если рукопись подана параллельно в другой журнал, редакция имеет полное право отказать в публикации рукописи авторам), (3) раскрытие конфликта интересов всех авторов, (4) информацию о том, что все авторы прочитали и одобрили рукопись, (5) указание об авторе, ответственном за переписку. Письмо должно быть выполнено на официальном бланке учреждения, подписано руководителем учреждения и заверено печатью.

2. Информация о конфликте интересов/финансировании. Документ содержит раскрытие авторами возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Конфликт интересов должен быть заполнен на каждого автора.

3. Информация о соблюдении этических норм при проведении исследования. Скан справки / выписки из Локального этического комитета учреждения (учреждений), где выполнялось исследование. Скан информированного согласия пациента при подаче случая из клинической практики.

4. Информация о перекрывающихся публикациях (если таковая имеется). При наличии перекрывающихся публикациях, следует указать их количество и названия (желательно приложить сканы ранее опубликованных статей). Также в сопроводительном письме на имя главного редактора журнала, следует кратко указать по какой причине имеются перекрывающиеся публикации (например, крупное многофазовое исследование и т.д.).

РАЗДЕЛ 2. Электронная подача рукописи

1. Подать статью в журнал может любой из авторов, как правило, это автор, ответственный за переписку. Автору необходимо регистрироваться на сайте, указать полностью свое ФИО. В форме для заполнения при подаче статьи указываются все авторы и вся дополнительная информация (места работы, должности, научные звания, учреждения – для всех авторов).

2. Отдельно готовится файл в Word, который потом отправляется как дополнительный файл. Файл должен содержать: титульный лист рукописи. На титульном листе рукописи в левом верхнем углу указывается индекс универсальной десятичной классификации (УДК).

Далее указывается заглавие публикуемого материала (полное и краткое наименование статьи). В названии не рекомендуется использовать аббревиатуры. Со следующей строки указываются инициалы и фамилии авторов. Инициалы указывают до фамилий и отделяются пробелом. После фамилий и инициалов необходимо указать полное наименование (наименования) учреждения (уч-

реждений), в котором (которых) выполнена работа с указанием ведомства и полного юридического адреса: страны, индекса, города, улицы, номера дома. Если авторы относятся к разным учреждениям, отметьте это цифровыми индексами в верхнем регистре перед учреждением и после фамилии авторов.

Пример для оформления:

УДК 616.1

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ОСТЕОПОРОЗА

А.Т. Тепляков¹, С.Н. Шилов², И.В. Яковлева², А.А. Попова², Е.Н. Березикова²,
Е.В. Гракова¹, А.В. Молоков², М.Н. Неупокоева², В.В. Кобец³,
К.В. Копьева¹, О.В. Гармаева¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», пер. Кооперативный 5, Томск, Российская Федерация, 634009; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; ³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница No 1», ул. Залесского, 6, Новосибирск, Российская Федерация, 630047

3. Ниже предоставляется информация об авторах, где указываются: полные ФИО, место работы всех авторов, их должности; полная контактная информация обязательно указывается для одного (или более) автора и включает электронную почту, доступный телефон.

4. Если рукопись написана в соавторстве, то всем членам авторской группы необходимо указать вклад каждого автора в написание рукописи. Авторы должны отвечать всем критериям, рекомендованным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), а именно: (1) вносить существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, или получение и анализ данных, или их интерпретацию; (2) принимать активное участие в написании первого варианта статьи или участвовать в переработке ее важного интеллектуального содержания; (3) утвердить окончательную версию для публикации; (4) нести ответственность за все аспекты работы и гарантировать соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Более подробная информация об авторстве (истинные авторы, гостевые авторы, подарочные авторы, безымянные авторы) и критериях авторства представлены в разделе Авторство и долевое участие (<http://journal.kemcardio.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-8>).

РАЗДЕЛ 3. Оформление аннотации.

Аннотация на русском языке

Аннотация должна быть информативной (не содержать общих слов), оригинальной, содержательной (т.е. отражать основное содержание статьи и результаты исследований) и компактной (т.е. укладываться в установленные объемы в зависимости от типа рукописи). При написании аннотации необходимо следовать логике описания результатов в статье. В ней необходимо указать, что нового несет в себе научная статья в сравне-

нии с другими, родственными по тематике и целевому назначению. В резюме не следует включать ссылки на литературу и использовать аббревиатуры, кроме общепотребительных сокращений и условных обозначений. При первом упоминании сокращения необходимо расшифровать.

Структурированная аннотация должна включать 5 параграфов: цель (не дублирующая заглавие статьи), материалы и методы, результаты, заключение, ключевые слова). Является обязательной для оригинальных исследований (не более 300 слов).

Неструктурированная аннотация является обязательной для клинических случаев (не более 200 слов) и аналитических обзоров (не более 250 слов). Несмотря на отсутствие обязательных структурных элементов, аннотация должна следовать логике статьи и не противоречить представленной информации.

Авторы, направляющие в редакцию журнала передовую статью, могут использовать как структурированную, так и неструктурированную аннотацию, содержащую не более 250 слов.

Ключевые слова (не более 7) составляют семантическое ядро статьи и представляют собой перечень основных понятий и категорий, служащих для описания исследуемой проблемы. Они должны отражать дисциплину (область науки, в рамках которой написана статья), тему, цель и объект исследования.

Перевод аннотация на английский язык (для рукописей, поданных на русском языке).

При переводе на английский язык аннотация должна сохранить свою информативность, оригинальность, быть содержательной и компактной, отражать логику описания результатов в статье. При переводе не рекомендуется пропускать словосочетания и предложения. Перевод аннотации должен дублировать текст аннотации на английском языке.

Структурированная аннотация на английском языке

также включает 5 параграфов: **Aim** (Aims – в случае, если в Вашей рукописи заявлено более одной цели), **Methods**, **Results**, **Conclusion**, **Keywords**. Является обязательной для оригинальных исследований (не более 300 слов).

Неструктурированная аннотация является обязательной для клинических случаев (не более 200 слов) и аналитических обзоров (не более 250 слов). Несмотря на отсутствие обязательных структурных элементов, перевод аннотация на английский язык должен отражать логику статьи и не противоречить представленной информации.

РАЗДЕЛ 4. Оформление основного файла рукописи.

Поскольку основной файл рукописи автоматически отправляется рецензенту для проведения «слепого рецензирования», то он не должен содержать имен авторов и названия учреждений. Файл содержит только следующие разделы:

1. Название статьи.

Название статьи пишется прописными буквами (РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА...), в конце точка не ставится.

2. Краткий заголовок статьи.

Краткий заголовок статьи должен состоять из 3-5 слов и отражать основную идею рукописи.

3. Вклад в предметную область.

Вклад в предметную область должен подчеркивать вклад исследования в предметную область, его новизну и уникальность. Состоит из 2-3 предложений.

4. Резюме с ключевыми словами.

Резюме с ключевыми словами должно содержать только те разделы, которые описаны в Правилах для авторов.

5. Список сокращений.

При составлении списка сокращений к статье, включая текст, таблицы и рисунки, вносятся только те, которые используются автором 3 и более раза. Если сокращения используются только в таблицах и рисунках, а в тексте не используются, их не следует включать в список сокращений, но необходимо дать расшифровку в примечании к таблице или рисунку. К резюме статьи, как к отдельному документу, применимы те же правила, что и к статье (сокращения вносятся при их использовании 3 и более раза). Сокращения в списке сокращений пишутся в алфавитном порядке через запятую, сплошным текстом, с использованием «тире».

6. Текст статьи.

Текст статьи должен быть представлен в формате MS (*.doc, *.docx), размер кегля 12, шрифт Times New Roman, межстрочный интервал 1,5, поля обычные, выравнивание по ширине. Страницы нумеруют. Перед подачей рукописи удалите из текста статьи двойные пробелы.

Таблицы размещают в месте упоминания в тексте. В тексте обязательно присутствуют ссылки на все таблицы, обозначаемые как «Табл.» с указанием порядкового номера таблицы, например «Табл. 1». Каждая таблица имеет заголовок: слово «Таблица», порядковый номер, название (без точек). Если таблица единственная в статье, ее не нумеруют, в заголовке не используют слово «Таблица». Название таблицы и номер таблицы выравнивается по левому краю страницы. Для всех сокра-

щений, используемых в таблице, дается расшифровка в примечании. Название таблицы и примечание к ней переводятся на английский язык и размещаются под русскоязычной версией. Содержание таблицы также переводится на английский и дается через / (например, Показатели / Parameters и т.д.).

Иллюстративный материал (черно-белые и цветные фотографии, рисунки, диаграммы, схемы, графики) размещают в тексте статьи в месте упоминания (.jpg, разрешение не менее 300 dpi). Проверьте наличие ссылок в тексте на все иллюстрации, обозначаемые как «Рис.» с указанием порядкового номера, например «Рис. 1». Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Каждый рисунок должен иметь подпись, содержащую номер рисунка. Название и примечание к рисунку переводятся на английский язык и размещаются под русскоязычной версией. Единственную в статье иллюстрацию не нумеруют, при ссылке на нее в тексте используют слово «рисунок» (полностью, курсивом). Если иллюстрация состоит из нескольких рисунков, представленных под а, б, в, г, помимо подписи каждого рисунка под буквенным обозначением необходимо привести общий заголовок иллюстрации.

Обращаем внимание авторов на то, что использование таблиц и рисунков из других статей с оформленным цитированием допустимо только при наличии разрешения на репринт. Разрешение на репринт таблиц и рисунков запрашивается не у автора, а у издателя журнала. Просим Вас своевременно позаботиться о разрешении на репринт. В случае отсутствия такого разрешения, рисунки и таблицы будут рассматриваться как плагиат, и редакция журнала будет вынуждена исключить их из рукописи.

При обработке материала используется система единиц СИ. Без точек пишут: ч, мин, мл, см, мм (но мм рт. ст.), с, мг, кг, мкг. С точками: мес., сут., г. (год), рис., табл. Для индексов используют верхние (кг/м²) или нижние (CHN₂DS₂-VAsc) регистры. Знак мат. действий и соотношений (+, -, x, /, =, ~) отделяют от символов и чисел: p = 0,05. Знак ± пишут слитно с цифровыми обозначениями: 27,0±17,18. Знаки >, <, ≤ и ≥ пишут слитно: p>0,05. В тексте рекомендуем заменять символы словами: более (>), менее (<), не более (≤), не менее (≥). Знак % пишут слитно с цифровым показателем: 50%; при двух и более цифрах знак % указывают один раз после чисел: от 50 до 70%; на 50 и 70%. Знак № отделяют от числа: № 3. Знак °C отделяют от числа: 13 °C. Обозначения единиц физических величин отделяют от цифр: 13 мм. Названия и символы генов выделяют курсивом: *ген PON1*.

7. Благодарности (если таковые имеются).

Участники, не соответствующие критериям, предъявляемым к авторам, должны быть указаны в разделе «Благодарности».

8. Конфликт интересов.

Авторы раскрывают конфликт интересов, связанный с представленным материалом. Конфликт интересов должен быть раскрыт для каждого конкретного автора. Информация о конфликте интересов публикуется в составе полного текста статьи.

9. Финансирование.

Указывают источник финансирования. Если исследо-

вание выполнено при поддержке гранта (например, РФФИ, РНФ), приводят номер.

10. Список литературы

Список литературы должен быть представлен на русском и английском языках (обратите внимания, что списки должны быть отдельными). За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы).

Библиографическое описание на русском языке рекомендуется выполнять на основе ГОСТ Р 7.0.5-2008 («Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»). Англоязычная часть библиографического описания должна соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Библиографические ссылки в тексте указывают номерами в квадратных скобках. Источники располагают

в порядке первого упоминания в тексте. В список литературы не включаются неопубликованные работы. Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом. При наличии у цитируемой статьи цифрового идентификатора (Digital Object Identifier, DOI) указывают в конце ссылки.

Пристатейный список должен соответствовать Российскому индексу цитирования и требованиям международных баз данных. Англоязычный вариант библиографического описания ссылки на русскоязычный источник помещают после русскоязычной ссылки в квадратных скобках. Ссылки на русскоязычные статьи, имеющие название на английском языке приводятся также на английском языке, при этом в конце ссылки указывается (in Russian). Если статья не имеет английского названия, вся ссылка транслитерируется на сайте www.translit.ru (формат BSI).

Примеры оформления:

1. Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название:

Кухарчук А.Л. Стволовые клетки и регенеративно-пластическая медицина. Трансплантология. 2004; 7 (3): 76-90 [Kuharchuk A.L. Stem cells and regenerative-plastic medicine. Transplantologiya. 2004; 7 (3): 76-90. (In Russ)]

2. Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия:

Трапезникова М.Ф., Филиппцев П.Я., Перлин Д.В., Кулачков С.М. Лечение структур мочеочника после трансплантации почки. Урология и нефрология. 1994; 3: 42-45 [Trapeznikova M.F., Filiptsev P.Ya., Perlin D.V., Kulachkov S.M. Lechenie striktur mochetchnika posle transplantatsii pochki. Urologia I nefrologia. 1994; 3:42-45. (In Russ)]

3. Статья из англоязычного журнала:

Goldstein D.J., Oz M.C., Rose E.A. Implantable left ventricular assist devices. N Engl J Med. 1998; 339: 1522–1533.

4. Статья из журнала, имеющего DOI:

Kaplan B., Meier-Kriesche H-U. Death after graft loss: An important late study endpoint in kidney transplantation. American Journal of Transplantation. 2002; 2 (10): 970-974. doi:10.1034/j.1600-6143.2002.21015.x

5. Англоязычная монография:

Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.A. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

6. Русскоязычная монография:

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка. М; 2008 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Metodicheskie rekomendatsii po obsledovaniyu i lecheniyu bol'nykh s narusheniyami dvigatel'noy funktsii zheludka. Moscow; 2008. (In Russ)].

7. Диссертация (автореферат диссертации):

Максимова Н.В. Клинико-экономический анализ консервативной тактики лечения пациентов с синдромом диабетической стопы в городе Москве. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М; 2011. [Maksimova N.V. Kliniko-ekonomicheskii analiz konservativnoy taktiki lecheniya patsientov s sindromom diabeticheskoy stopy v gorode Moskve. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ)].

8. Электронный источник.

Кондратьев В.Б. Глобальная фармацевтическая промышленность. Режим доступа: http://perspektivy.info/rus/ekob/globalnaya_farmaceuticheskaya_promyshlennost_2011-07-18.html. (дата обращения 23.06.2013) [Kondrat'ev V.B. Global'naya farmatsevticheskaya promyshlennost' [The global pharmaceutical industry]. Available at: http://perspektivy.info/rus/ekob/globalnaya_farmaceuticheskaya_promyshlennost_2011-07-18.html. (accessed 23.06.2013) (In Russ.)]



Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас к сотрудничеству. Вы можете разместить информацию о деятельности Вашей компании на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы.

По вопросам размещения рекламы обращаться к Сыренковой Валерии Олеговне по телефону +7 (3842) 34-53-89 или e-mail: sirevo@kemcardio.ru

ТАРИФЫ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.	Полноцветная печать, руб.
1/1 165 x 260 мм (A4)	12 000	24 000
1/2	6 000	12 000
1/4	3 000	6 000
1/8	1 500	3 000
1/16	800	1 500
Текстовая реклама	120 руб. за 1 кв. см	
Научная статья - 1 страница	6 000	8 500

Скидки: 2 публикации — 5%, 4 публикации — 10%, 6 публикаций — 15%

Денежные средства перечислять на расчетный счет:

КООО «Кузбасское научное общество кардиологов»

ИНН 4205069956

КПП 420501001

БИК 045004725

Р/с 40703810032350000033

Филиал ПАО «УРАЛСИБ» в г. Кемерово

К/с 30101810400000000725

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, дом 6

Подписано в печать 12.12.2019 г. формат 62х94/8. Бумага мелованная матовая.

19.5 Печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 40582. Цена договорная.

Адрес редакции: 650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, тел. (3842) 34-53-89, e-mail: avtor@kemcardio.ru (Главный редактор: Барбараш Л.С.)

Адрес типографии ООО «Издательский Дом «ВОЯЖ»: 630048, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 104, тел. (383) 314-19-40