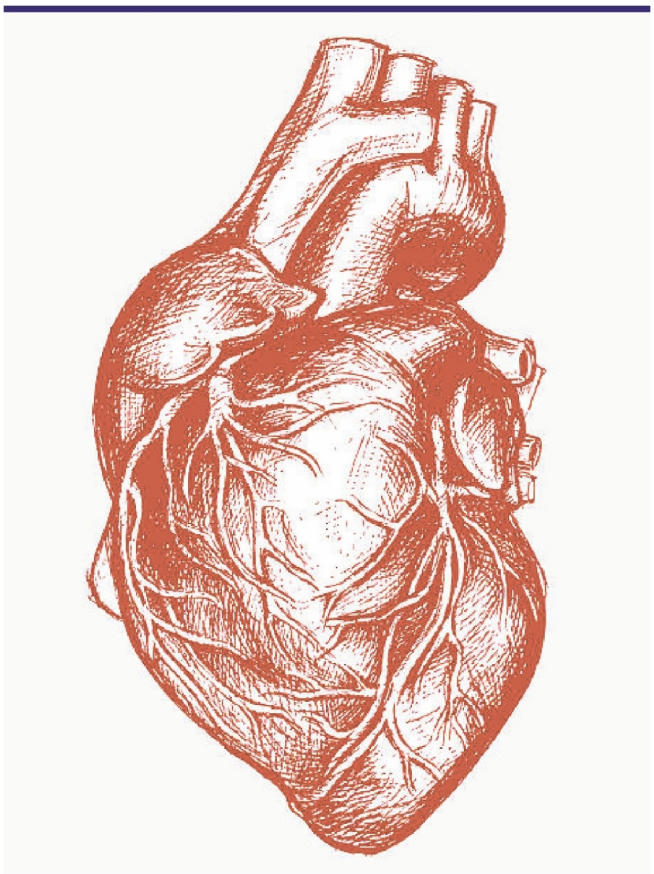
ISSN 2306-1278 (Print)
ISSN 2587-9537 (Online)
DOI 10.17802/2306-1278

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

Том X • 1/2021

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

Научно-практический рецензируемый журнал
1/2021

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН О. Л. Барбараш (Кемерово, РФ)
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. Алекян (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, Москва, РФ)
академик 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 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 (Москва, 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., ЭЛ № ФС77-75552 от 12 апреля 2019 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).

Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Peer-reviewed journal
1/2021

EDITOR-IN-CHIEF
RAS academician L. S. Barbarash (Kemerovo, RF)

ASSOCIATE EDITORS
RAS cor. member, Prof. 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, Prof. O. Yu. Aleksandrova (Moscow, RF)
RAS academician L. I. Aftanas (Novosibirsk, RF)
PhD., Prof. S. A. Berns (Kemerovo, Moscow, RF)
RAS academician S. A. Boytsov (Moscow, RF)
RAS academician I. E. Chazova (Moscow, RF)
PhD, Prof. A. M. Chernyavsky (Novosibirsk, RF)
PhD, Prof. G. A. Chumakova (Barnaul, RF)
PhD, Prof. S.P. Chumakova (Tomsk, RF)
PhD, Prof. I. M. Davidovich (Khabarovsk, RF)
PhD V. I. Ganyukov (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. A. A. Garganeeva (Tomsk, RF)
PhD, Prof. A.I. Grican (Krasnoyarsk, RF)
PhD O. V. Gruzdeva (Kemerovo, RF)
PhD S. V. Ivanov (Kemerovo, RF)
RAS academician R. S. Karpov (Tomsk, RF)
PhD. V. V. Kashtalap (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. M.Yu. Kirov (Arkhangelsk, RF)
PhD O.V. Korpacheva (Omsk, RF)
PhD., Prof. E. D. Kosmacheva (Krasnodar, RF)
PhD Yu. A. Kudryavtseva (Kemerovo, RF)
RAS cor. member Yu. B. Lishmanov (Tomsk, RF)
RAS cor. member V.V. Lomivorotov (Novosibirsk, RF)
PhD S. A. Makarov (Kemerovo, RF)
PhD S. E. Mamchur (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. L.N. Maslov (Tomsk, RF)
RAS academician Yu. P. Nikitin (Novosibirsk, RF)
RAS academician S. V. Popov (Tomsk, RF)
RAS academician V. P. Puzyrev (Tomsk, RF)
PhD, Prof. V.A. Rudnov (Yekaterinburg, RF)
PhD, Prof. A.B. Salmina (Moscow, RF)
PhD, Prof. I. V. Samorodskaya (Moscow, RF)
PhD, Prof. E.YU. Sherstoboev (Tomsk, RF)
PhD, Prof. V. M. Shipulin (Tomsk, RF)
RAS academician E. V. Shlyakhto (Saint Petersburg, RF)
PhD D.L. Shukevich (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. I. I. Staroverov (Moscow, RF)
PhD A. N. Sumin (Kemerovo, RF)
PhD R. S. Tarasov (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. A. T. Teplyakov (Tomsk, 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, EL № FC77-75552 issued of April 12, 2019).

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 advertisments.

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
КАРДИОЛОГИЯ / ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ CARDIOLOGY / INTERNAL MEDICINE		
Е.В. Самойлова, М.А. Фатова, Д.Р. Миндзаев, И.В. Житарева, И.В. Жиров, С.Н. Насонова, С.Н. Терещенко, А.А. Коротаева Разделение пациентов с хронической сердечной недостаточностью по группам в зависимости от этиологии заболевания	**6**	**E.V. Samoilova, M.A. Fatova, D.R. Mindzaev, I.V. Zhitareva, I.V. Zhirov, S.N. Nasonova, S.N. Tereschenko, A.A. Korotaeva** Diagnostic prediction models of stratifying chronic heart failure patients based on the underlying disease
О.Ю. Кореннова, Е.П. Приходько, Ю.Е. Юхина, М.В. Савченко, Е.А. Турушева, С.П. Подольная, И.В. Друк, Л.В. Шукиль, Е.А. Ряполова Клинические аспекты включения пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда в программу физической медицинской реабилитации на амбулаторном этапе	**16**	**O.Yu. Korennova, E.P. Prihodko, Yu.E. Yukhina, M.V. Savchenko, E.A. Turusheva, S.P. Podolnaya, I.V. Druk, L.V. Shukil, E.A. Ryapolova** Assessment of coronary artery disease patient eligibility to phase 3 cardiac rehabilitation in the outpatient settings after myocardial revascularization
А.И. Герман, Д.Ю. Седых, О.Н. Хрячкова, В.В. Кашталап Абдоминальное ожирение и 10-летний прогноз пациентов с инфарктом миокарда	**26**	**A.I. German, D.Yu. Sedykh, O.N. Hryachkova, V.V. Kashtalap** Abdominal obesity and ten-year prognosis of patients with myocardial infarction
Т.Г. Нонка, Е.В. Лебедева, А.Н. Репин Особенности вариабельности ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с депрессивными расстройствами. Влияние агомелатина на вариабельность ритма сердца	**40**	**T.G. Nonka, E.V. Lebedeva, A.N. Repin** Effects of agomelatine on heart rate variability in patients with coronary artery disease and depression
S. Barbarash, D. Lebron-Gallagher, H. Julson, M.B. Weinstock There is a low rate of major adverse cardiovascular events in chest pain patients with a moderate risk heart score referred from urgent care for expedited outpatient cardiology evaluation: a multi-center study	**50**	
КАРДИОЛОГИЯ / СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ CARDIOLOGY / CARDIOVASCULAR SURGERY		
А.Н. Сумин, Ю.Д. Медведева, А.В. Щеглова, Л.С. Барбараш Пути снижения риска прогрессирования атеросклероза артерий нижних конечностей с позиции кардиолога	**55**	**A.N. Sumin, Yu.D. Medvedeva, A.V. Shcheglova, L.S. Barbarash** Approaches to reduce the risk of progression of peripheral artery disease from the standpoint of a cardiologist
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
А.А. Семагин, О.П. Лукин, А.А. Фокин Показания к коронарошунтографии в раннем послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования	**65**	**A.A. Semagin, O.P. Lukin, A.A. Fokin** Indications to coronary artery bypass graft angiography in the early postoperative period
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		**REVIEW**
КАРДИОЛОГИЯ / ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ CARDIOLOGY / INTERNAL MEDICINE		
Е.В. Рудаева, И.А. Хмелева, К.Б. Мозес, В.Г. Мозес, И.С. Захаров, С.И. Елгина, А.А. Марцияш, Г.И. Колпинский, А.А. Шапкин Перипартальная кардиомиопатия: эпидемиология, патогенез, акушерская тактика	**73**	**E.V. Rudaeva, I.A. Khmeleva, K.B. Moses, V.G. Moses, I.S. Zakharov, S.I. Elgina, A.A. Marciyash, G.I. Kolpinskiy, A.A. Shapkin** Peripartum cardiomyopathy: epidemiology, pathophysiology, and management
Д.П. Цыганкова Европейский конгресс кардиологов: фокус на питание	**83**	**D.P. Tsygankova** Highlights from European Society of Cardiology Congress: a focus on nutrition

КАРДИОЛОГИЯ / СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ CARDIOLOGY / CARDIOVASCULAR SURGERY		
Д.Г. Гительзон, А.Г. Файбушевич, Д.А. Максимкин, Г.И. Веретник, В.Ю. Баранович, Е.А. Гительзон, М.Н. Астахов, М.П. Извеков, А.Э. Васильев, К.И. Данишян Синдром Мэя – Тернера: современные методы диагностики и лечения	**89**	**D.G. Gitelson, A.G. Faibushevich, D.A. Maximkin, G.I. Veretnik, V.Yu. Baranovich, E.A. Gitelzon, M.N. Astahov, M.P. Izvekov, A.E. Vasiliev, K.I. Danishian** May-Thurner syndrome: modern methods of diagnosis and treatment
В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ		**TO HELP PRACTITIONER**
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
Т.Н. Зверева, А.В. Бабичук Оценка эргономики прибора для мониторинга электрокардиограммы и его оптимизация	**97**	**T.N. Zvereva, A.V. Babichuk** Assessment of ergonomics of a long-term ECG monitoring device
МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ		**EXPERT OPINION**
О.Л. Барбараш, А.А. Гарганеева, Н.Г. Гоголашвили, А.А. Ефремушкина, С.Л. Жарский, В.В. Кашталап, О.Ю. Кореннова, С.А. Макаров, В.А. Невзорова, К.В. Протасов, С.А. Устюгов, О.Ю. Шабельникова Резолюция совещания экспертов Сибирского федерального округа «Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность» по результатам исследования EMPEROR-Reduced	**103**	**O.L. Barbarash, A.A. Garganeeva, N.G. Gogolashvili, A.A. Efremushkina, S.L. Zharskiy, V.V. Kashtalap, O.Yu. Korennova, S.A. Makarov, V.A. Nevzorova, K.V. Protasov, S.A. Ustyugov, O.Yu. Shabelnikova** The resolution on empagliflozin and heart failure has been adopted by the experts of the Siberian Federal District based on the results of the EMPEROR-Reduced study

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в формировании номеров 2021 г.

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 в 2021 г.:

№ 2/2021. Сердечно-сосудистая хирургия: персонификация подходов и рутинные протоколы

Прием статей осуществляется до 1 апреля 2021 г.

Печатный номер будет опубликован 25 июня 2021 г.

№ 3/2021. Фундаментальная кардиология

Прием статей осуществляется до 1 июля 2021 г.

Печатный номер будет опубликован 25 сентября 2021 г.

№ 4/2021. Болезни системы кровообращения, коморбидность и нарушения метаболизма

Прием статей осуществляется до 1 октября 2021 г.

Печатный номер будет опубликован 17 декабря 2021 г.

ДОРОГИЕ ЧИТАТЕЛИ, КОЛЛЕГИ, ДРУЗЬЯ!

Первый выпуск журнала в этом году является особым как для авторов и читателей нашего издания, так и редакционной коллегии. Благодаря общим усилиям, вкладу авторов, рецензентов и редакторов журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» рекомендован экспертами Совета по отбору контента (Scopus Content Selection & Advisory Board) для включения в международную библиографическую и реферативную базу данных Scopus. Это значительное для кардиологии Кузбасса и России событие: индексация издания в крупнейшей базе мировой научной литературы позволит объединить российские и международные исследовательские группы и привлечь внимание к наиболее актуальным направлениям клинической и экспериментальной кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии, анестезиологии и эпидемиологии.

Редакция журнала приглашает ведущих ученых, практикующих врачей и аспирантов к дальнейшему сотрудничеству в рамках запланированных в 2021 г. тематических выпусков.

Данный номер сформирован с учетом принципов мультидисциплинарности ведения пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также актуальности публикуемого контента для практического здравоохранения. В выпуске представлена согласованная позиция ведущих кардиологов и эндокринологов Сибири и Дальнего Востока относительно перспективных возможностей широкого использования эмпаглифлозина в лечении больных хронической сердечной недостаточностью. Основанием этого служат значимые результаты международного рандомизированного исследования EMPEROR-Reduced, преимущества которых станут доступны в клинической практике после актуализации инструкции по применению препарата.

Англоязычная статья американских авторов под руководством С. Барбараш иллюстрирует результаты уникального исследования, посвященного вопросам эффективности и безопасности тактики ранней стратификации пациентов с болью в груди промежуточного риска с помощью шкалы HEART. Авторы убедительно доказали возможность безопасной выписки пациентов на амбулаторное дообследование. Наша система здравоохранения может взять такой подход на вооружение.

Группа авторов под руководством профессоров С.Н. Терещенко и И.И. Жирова продемонстрировала возможность эффективного разделения больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от этиологии недостаточности кровообращения и активности факторов воспаления, которые потенцируют патологическое ремоделирование и формируют особый фенотип пациента с сердечной недостаточностью – склонный к декомпенсации. Результаты этого исследования также в перспективе могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Главный редактор академик РАН
Л.С. Барбараш

Научный коллектив под руководством главного кардиолога Омской области профессора О.Ю. Коренновой представил статью, иллюстрирующую высокую значимость обязательного вовлечения пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда в третий (амбулаторный) этап физической реабилитации. Авторы на основании анализа результатов лечения более 700 больных показали эффективность использования ресурса физической реабилитации на постгоспитальном этапе, несмотря на инертность специалистов и низкую приверженность пациентов лечению.

Профессор А.Н. Репин с соавторами (Томск) в своей работе показали возможности медикаментозной коррекции депрессивных расстройств у пациентов с ишемической болезнью сердца в повышении качества жизни и улучшении выполнения назначений врача.

Важную тему освещают две статьи под руководством профессоров А.А. Фокина и А.Н. Сумина: значимость роли кардиохирурга и кардиолога в периоперационном ведении пациентов с ишемической болезнью сердца и периферическим атеросклерозом с позиции профилактики ишемических и атеротромботических осложнений.

Также в выпуске представлены обзоры и клинические случаи, посвященные малоизученным, но вызывающим значительный интерес у практикующих врачей заболеваниям, в частности синдрому Мэя – Тернера и перипартальной кардиомиопатии.

Надеемся, номер будет интересен многочисленному кругу читателей – врачам, ученым, специалистам по организации здравоохранения. Только согласованные усилия науки, образования и практической медицины позволят сформировать непрерывную трансляцию результатов передовых научных разработок в лечебную деятельность.

УДК 616-01
DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-1-6-15

РАЗДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПО ГРУППАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.В. Самойлова[1], М.А. Фатова[2], Д.Р. Миндзаев[1], И.В. Житарева[2], И.В. Жиров[1, 3], С.Н. Насонова[1], С.Н. Терещенко[1, 3], А.А. Коротаева[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская, 15а, Москва, Российская Федерация, 121552; [2] Федеральное 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; [3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 125993

Основные положения

• Разработаны решающие правила разделения пациентов с хронической сердечной недостаточностью на группы по основным причинам возникновения заболевания.
• Модели, полученные при разработке решающих правил, соответствуют высокому качеству.

Цель	Разработка решающих правил стратификации пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на основании этиологии заболевания.
Материалы и методы	В исследование включен 61 пациент с ХСН. В зависимости от состояния, являющегося причиной ХСН, пациенты разделены на три группы: ишемическая болезнь сердца (ИБС) (n = 29), артериальная гипертензия (АГ) (n = 19) и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) (n = 13). Оценку состояния пациентов проводили на основании общепринятых клинических и биохимических показателей, а также параметров, отражающих течение воспалительного процесса: интерлейкин 6 (ИЛ-6), растворимый рецептор ИЛ-6, растворимый гликопротеин 130. Для выявления статистически значимо различающихся переменных в группах использовали U-критерий Манна – Уитни, критерий Краскела – Уоллиса, χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для построения решающих правил применяли метод дискриминантного анализа, для оценки качества моделей – ROC-анализ.
Результаты	В дискриминантный анализ включены статистически значимо различающиеся переменные, выявленные при попарном сравнении групп ИБС и АГ, ИБС и ДКМП, АГ и ДКМП, а также клинически значимые параметры. На основании данных показателей созданы решающие правила отнесения пациентов с ХСН к различным этиологическим группам. При оценке качества полученного решающего правила найдены оптимальные значения точек отсечения. Также для оценки качества модели использовали площадь под ROC-кривой (AUC). Для групп ИБС и АГ показатель AUC составил 1, для АГ и ДКМП – 0,972±0,024, для ИБС и ДКМП – 0,907±0,053.
Заключение	С помощью дискриминантного анализа разработаны решающие правила, позволяющие стратифицировать пациентов с ХСН по основным причинам возникновения заболевания (ИБС, АГ и ДКМП). ROC-анализ продемонстрировал высокое качество полученных моделей.

Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность • Этиология • Решающее правило • Дискриминантный анализ

Поступила в редакцию: *29.10.2020;* ***поступила после доработки:*** *22.11.2020;* ***принята к печати:*** *13.12.2020*

Для корреспонденции: *Елена Виленовна Самойлова, erihter@mail.ru; адрес: ул. 3-я Черепковская, 15а, Москва, Россия, 121552*
Corresponding author: *Elena V. Samoilova, erihter@mail.ru; address: 15a, 3-rd Cherepkovskaya St., Moscow, Russian Federation, 121552*

DIAGNOSTIC PREDICTION MODELS OF STRATIFYING CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS BASED ON THE UNDERLYING DISEASE

E.V. Samoilova[1], M.A. Fatova[2], D.R. Mindzaev[1], I.V. Zhitareva[2], I.V. Zhirov[1, 3], S.N. Nasonova[1], S.N. Tereschenko[1, 3], A.A. Korotaeva[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 15A, 3-rd Cherepkovskaya St., Moscow, Russian Federation, 121552; [2] Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianov St., Moscow, Russian Federation, 117997; [3] Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1-2, Barrikadnaya St., Moscow, Russian Federation, 125993

Highlights

• Diagnostic prediction models of stratifying chronic heart failure patients according to the underlying disease have been proposed.

• The sensitivity and specificity of the generated models have been confirmed.

Aim	To develop classification criteria for stratifying congestive heart failure (CHF) patients based on the underlying disease.
Methods	61 patients with CHF were recruited in a study. All patients were assigned to three groups according to the underlying disease: patients with coronary artery disease (CAD) (n = 29), patients with arterial hypertension (AH) (n = 19), and those present with dilated cardiomyopathy (DCM) (n = 13). Patients underwent routine clinical examination. Biochemical and inflammatory markers (IL-6, its soluble receptor sIL-6R, and sgp130) were measured in all patients. The Mann-Whitney U test, the Kruskal-Wallis H test, the Pearson χ^2 test, and Fischer exact test were used to analyze the selected variables. Discriminant analysis was used for generating prediction models. The quality of the models was evaluated with the ROC analysis.
Results	Statistically significant variables identified by the pairwise comparison of patients with CAD and AH, CAD and DCM, AH and DCM were included in the discriminant analysis along with clinically valid parameters. Clinical prediction models of stratifying patients to different etiological groups were based on these parameters. The optimal cut-off values were determined for each model. The area under the ROC curve (AUC) was used to evaluate the quality of the model. The AUC value for CAD and AH groups was 1, for AH and DCM – 72±0.024, and for CAD and DCM – 0.907±0.053.
Conclusion	Diagnostic prediction models were developed using the discriminant analysis. These models allow stratifying CHF patients according to the underlying disease (CAD, AH, and DCM). The ROC curves have confirmed the good classifying quality of the models.

Keywords	Chronic heart failure • Etiology • Prediction models • Discriminant analysis

***Received:** 29.10.2020; **received in revised form:** 22.11.2020; **accepted:** 13.12.2020*

Список сокращений

АГ	– артериальная гипертензия	рИЛ-6Р	– растворимый рецептор ИЛ-6
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия	ФК	– функциональный класс
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ИЛ-6	– интерлейкин 6	sgp130	– растворимый гликопротеин 130
ЛДФ	– линейные дискриминантные функции		

Введение

Сердечная недостаточность является клиническим синдромом, который развивается в результате большинства сердечно-сосудистых патологий и характеризуется прогностически неблагоприятным течением и значительной смертностью. Показатель распространенности сердечной недостаточности зависит от возраста пациента и значительно увеличивается среди лиц старше 65 лет [1]. У больных пожилого возраста хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

является частой причиной госпитализации. Этиология развития ХСН крайне разнообразна. В анамнезе большинства пациентов присутствуют как сердечно-сосудистые заболевания, так и сопутствующие, способствующие возникновению сердечной недостаточности [2].

По данным эпидемиологических исследований, наиболее частыми причинами ХСН в Европе и России в последние годы являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) [3, 4]. Среди других распространенных причин развития ХСН следует отметить дилатационную кардиомиопатию (ДКМП).

Характерными симптомами ХСН являются одышка, отеки нижних конечностей, общая слабость. Однако данные симптомы очень часто встречаются у пожилых людей и могут быть не связаны с поражением сердца, а быть причинами других патологий, например анемии или почечной недостаточности. Весьма сходны проявления ХСН и хронической дыхательной недостаточности. Схожие симптомы заболеваний могут приводить к диагностическим и лечебным ошибкам, особенно на начальных этапах ведения больных. Поэтому для постановки диагноза ХСН зачастую необходима дифференциальная диагностика с определением исходной причины заболевания.

Определение этиологии, приведшей к ХСН, как правило, является ключевым моментом при выборе тактики лечения [5]. Известно, что у пациентов с ХСН на фоне ИБС необходимо решение вопроса о реваскуляризации миокарда. У пациентов с ХСН на фоне клапанной патологии сердца хирургическая коррекция порока может приводить к значительному улучшению как функционального статуса, так и прогноза. Устранение аритмии у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией в определенных случаях может приводить к полному выздоровлению. Таким образом, определение этиологии должно являться приоритетной задачей у всех пациентов с впервые выявленной сердечной недостаточностью сразу после стабилизации состояния.

Цель работы: разработка решающих правил, позволяющих относить пациентов с ХСН к различным группам на основании этиологии заболевания.

Материал и методы

В данной работе проанализированы показатели, характеризующие состояние 61 пациента с ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA и сниженной фракцией выброса левого желудочка, в возрасте от 31 до 83 лет. Постановка диагноза ХСН проводилась на основании современных национальных рекомендаций [6]. Для целей исследования этиология ХСН определена как основное заболевание, которое, по мнению исследователей и после результатов обследования, являлось основной причиной формирования клинического симптомокомплекса сердечной недостаточности. Основными причинами развития ХСН у данных пациентов были ИБС, АГ и ДКМП. Пациенты разделены на три группы. В первую группу вошли 29 больных (47,5%), у которых причиной развития ХСН была ИБС. Во вторую группу включены 19 больных (31,2%) с АГ как причиной ХСН; третью группу пациентов, в которой причиной ХСН была ДКМП, составили 13 человек (21,3%) (табл. 1). Состояние пациентов оценивали на основании общепринятых клинических и биохимических показателей, а также параметров, отражающих течение воспалительного процесса, таких как интерлейкин 6 (ИЛ-6), растворимый рецептор ИЛ-6 (рИЛ-6Р) и растворимый гликопротеин 130 (sgp130).

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: острое сердечно-сосудистое событие в предшествующие 30 дней; острые и хронические воспалительные заболевания, требовавшие специфической противовоспалительной терапии, потенциально влияющей на изучаемые параметры; выраженные нарушения функции печени и/или почек; злокачественные новообразования; иные значимые хронические заболевания внутренних органов, а также обструкция выносящего тракта левого желудочка.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (протокол № 240 от 29.10.2018). Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics for Windows, версия 23.0 (IBM Corp., США). Для выявления статистически значимых различий между количественными переменными двух независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни. Для выявления статистически значимых различий между качественными переменными в группах применяли критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для выявления значимых различий между количественными переменными трех независимых выборок – критерий Краскела – Уоллиса. Для построения решающего правила отнесения пациентов к различным группам по этиологии применяли дискриминантный анализ. Для оценки качества диагностического теста использовали ROC-анализ. Статистически значимыми считали результаты при $p<0,05$.

Результаты

Проведено попарное сравнение исследуемых показателей в группах, различающихся основной

причиной формирования ХСН: ИБС и АГ, ИБС и ДКМП, АГ и ДКМП. Сравнение показало, что в группах ИБС и АГ статистически значимо различающимися переменными были систолическое артериальное давление (p = 0,047), креатинин (p = 0,02), ИБС (p = 0,000) и АГ (p = 0,034). При сравнении групп АГ и ДКМП статистически значимо различались систолическое артериальное давление (p = 0,007), возраст (p = 0,025), ФК ХСН (p = 0,036) и АГ (p = 0,000). Результаты сравнения исследуемых показателей в группах ИБС и ДКМП продемонстрировали статистически значимо различающиеся переменные, такие как NT-proBNP (p = 0,046), возраст (p = 0,000), ФК ХСН (p = 0,001), ИБС (p = 0,000), АГ (p = 0,002) и застой Ro (p = 0,011).

Известно, что существенную роль в развитии ХСН играет воспаление. Медиаторы воспаления являются пусковым механизмом для ряда патологических изменений, таких как гипертрофия кардиомиоцитов, нарушение функции сосудистого эндотелия, усиление апоптоза, нарушение процессов коллагенообразования и др. [7–10]. Повышение уровней медиаторов воспаления, в частности цитокинов, у пациентов с ХСН способствует прогрессированию заболевания [11]. Эпидемиологические исследования показали, что увеличение уровней цитокинов ассоциировано с клиническими проявлениями и риском развития летального исхода у больных ХСН [12]. В связи с этим дополнительно в дискриминантный анализ включены клинически значимые показатели уровней цитокина ИЛ-6 и рИЛ-6Р. Уровни sgp130, ингибирующего провоспалительные эффекты ИЛ-6, меняются в зависимости от тяжести воспалительного процесса [13]. Показано, что концентрации sgp130 повышаются при прогрессировании ХСН [14, 15], поэтому sgp130, как клинически значимый показатель, также добавлен в дискриминантный анализ.

На основании полученных результатов разработаны три решающих правила.

При создании решающего правила отнесения больных ХСН к группе ИБС или АГ получены следующие линейные дискриминантные функции (ЛДФ).

Для группы больных ИБС:

$$Z_1 = 0{,}325 \times X_1 + 0{,}024 \times X_2 + 50{,}409 \times X_3 + 4{,}056 \times X_4 + 0{,}069 \times X_5 + 0{,}098 \times X_6 + 0{,}185 \times X_7 - 67{,}400 \quad (1.1)$$

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов
Table 1. Baseline characteristics of patients

Параметр / Parameter	ИБС / CAD, n = 29	АГ / AH, n = 19	ДКМП / DCM, n = 13	p
Возраст, лет / Age, yr	62 (55–68)	54 (48–65)	47 (41–56)	0,001
Мужчины / женщины, абс. (%) / Men / Women, abs. (%)	25/4 (86/14)	17/2 (90/10)	12/1 (92/8)	0,838
ФК ХСН (II, III) / CHF classes (II, III)	5/24 (17/83)	6/13 (32/68)	9/4 (69/31)	0,004
ФВ ЛЖ / LVEF, %	30 (25–35)	27 (23–35)	26 (24–32)	0,523
АД систолическое, мм рт. ст. / SBP, mmHg	120 (107–138)	136 (115–150)	110 (105–123)	0,020
АД диастолическое, мм рт. ст. / DBP, mmHg	80 (70–85)	80 (70–90)	70 (70–87,5)	0,379
ЧСС, уд/мин / Heart rate, bpm	80 (68–90)	88 (70–100)	83 (70–115)	0,122
Степень митральной регургитации (1, 2, 3), абс. (%) / Mitral regurgitation (grades 1, 2, 3), abs. (%)	4/15/10 (14/52/34)	3/10/6 (16/52/32)	2/6/5 (15/46/38)	0,995
Застой Ro, абс. (%) / Congestion Ro, abs. (%)	27 (93)	16 (84)	8 (61)	0,038
АГ, абс. (%) / Arterial hypertension, abs. (%)	23 (79)	19 (100)	4 (31)	0,000
ИБС, абс. (%) / CAD, abs. (%)	29 (100)	1 (5)	13 (100)	0,000
NT-proBNP, пг/мл / pg/mL	822 (318–1615)	703 (353–1496)	422 (180–804)	0,151
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol / L	77 (71–105)	104 (96–140)	88 (72–117)	0,057
ИЛ-6, пг/мл / IL-6, pg/mL	4,68 (2,50–9,08)	3,89 (2,61–6,93)	2,76 (2,40–4,04)	0,194
рИЛ-6Р, нг/мл / sIL-6R, ng/mL	41,04 (35,41–49,98)	36,02 (32,44–46,02)	40,18 (33,65–54,08)	0,198
sgp130, нг/мл / ng/mL	401,47 (345,88–460,30)	376,04 (313,88–438,91)	346,20 (319,31–394,61)	0,420

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; застой Ro – застой в легких по данным рентгенограммы; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИЛ-6 – интерлейкин 6; рИЛ-6Р – растворимый рецептор ИЛ-6; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; NT-proBNP – N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона; sgp130 – растворимый гликопротеин 130. Данные представлены как медиана (25–75-й процентиль) или абсолютное число (%).*

Note: *AH – arterial hypertension; BP – blood pressure; CAD – coronary artery disease; CHF – congestive heart failure; Congestion Ro – congestion in the lungs according to X-ray; DBP – diastolic blood pressure; DCM – dilated cardiomyopathy; IL-6 – Interleukin 6; LVEF – left ventricular ejection fraction; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; SBP – systolic blood pressure; sgp130 – soluble glycoprotein 130; sIL-6R – soluble interleukin-6 receptor. Data are presented as median (25th percentile – 75th percentile) or absolute number (%).*

Для группы больных АГ:

$$Z_2 = 0{,}417 \times X_1 + 0{,}054 \times X_2 + 0{,}394 \times X_3 + 2{,}917 \times X_4 + 0{,}051 \times X_5 + 0{,}053 \times X_6 + 0{,}165 \times X_7 - 46{,}382 \ (1.2),$$

где X_1 – систолическое артериальное давление; X_2 – креатинин; X_3 – ИБС; X_4 – АГ; X_5 – sgp130; X_6 – ИЛ-6; X_7 – рИЛ-6Р.

Для отнесения больных ХСН к группам АГ и ДКМП получены следующие ЛДФ.

Для группы больных АГ:

$$Z_3 = 0{,}439 \times X_1 + 0{,}671 \times X_2 + 1{,}577 \times X_3 + 4{,}396 \times X_4 + 0{,}061 \times X_5 + 0{,}212 \times X_6 - 69{,}337 \ (2.1)$$

Для группы больных ДКМП:

$$Z_4 = 0{,}370 \times X_1 + 0{,}594 \times X_2 + 2{,}808 \times X_3 - 3{,}384 \times X_4 + 0{,}055 \times X_5 + 0{,}266 \times X_6 - 54{,}675 \ (2.2),$$

где X_1 – систолическое артериальное давление; X_2 – возраст; X_3 – ФК ХСН; X_4 – АГ; X_5 – sgp130; X_6 – рИЛ-6Р.

Для отнесения больных ХСН к группам ИБС и ДКМП получены следующие ЛДФ.

Для группы больных ИБС:

$$Z_5 = -2{,}046 \times 10^{-5} \times X_1 + 0{,}626 \times X_2 + 13{,}787 \times X_3 - 0{,}000 \times X_4 - 3{,}620 \times X_5 + 10{,}816 \times X_6 + 0{,}286 \times X_7 - 0{,}189 \times X_8 - 48{,}450 \ (3.1)$$

Для группы больных ДКМП:

$$Z_6 = 0{,}000 \times X_1 + 0{,}530 \times X_2 + 11{,}525 \times X_3 - 0{,}000 \times X_4 - 4{,}925 \times X_5 + 8{,}050 \times X_6 + 0{,}258 \times X_7 - 0{,}173 \times X_8 - 33{,}271 \ (3.2),$$

где X_1 – NT-proBNP; X_2 – возраст; X_3 – ФК ХСН; X_4 – ИБС; X_5 – АГ; X_6 – застой Ro; X_7 – рИЛ-6Р; X_8 – ИЛ-6.

Проверку качества дискриминантных функций проводили на обучающей выборке методом скользящего экзамена. Первый способ оценки дискриминантной функции основан на включении каждого пациента из обучающей выборки в решающее правило, после чего подсчитывается процент правильно и неправильно классифицированных пациентов. Метод скользящего экзамена основан на поочередном исключении каждого пациента из выборки. Решающее правило строится без этого пациента. Затем исключенный пациент классифицируется с помощью полученного решающего правила и возвращается в обучающую выборку.

По результатам классификации на обучающей выборке групп ИБС и АГ правильно классифицированы 97,9% исходных сгруппированных наблюдений. Результаты классификации методом скользящего экзамена данных групп показали, что 100% перекрестно проверенных сгруппированных наблюдений классифицированы корректно.

Результаты классификации на обучающей выборке групп АГ и ДКМП продемонстрировали 84,4% правильно классифицированных исходных сгруппированных наблюдений. Проверка качества ЛДФ для этих групп методом скользящего экзамена показала, что 84,4% перекрестно проверенных сгруппированных наблюдений классифицированы корректно.

Для групп ИБС и ДКМП по результатам классификации на обучающей выборке правильно классифицированы 85,7% исходных сгруппированных наблюдений, а по результатам классификации методом скользящего экзамена – 76,2% перекрестно проверенных сгруппированных наблюдений.

Принцип работы полученных решающих правил следующий: предикторные переменные пациента подставляют в функции Z_1–Z_6. Далее полученные значения Z_1 и Z_2, Z_3 и Z_4, Z_5 и Z_6 попарно сравнивают. Если $Z_1 \geq Z_2$, пациента следует относить к этиологии ИБС; если $Z_1 < Z_2$ – к этиологии АГ. Если $Z_3 \geq Z_4$, пациента следует относить к этиологии АГ; если $Z_3 < Z_4$ – к этиологии ДКМП. Если $Z_5 \geq Z_6$, пациента следует относить к этиологии ИБС; если $Z_5 < Z_6$ – к этиологии ДКМП. Для анализа в каждой паре использовали новую переменную: $Z = Z_1 - Z_2$, $Z = Z_3 - Z_4$, $Z = Z_5 - Z_6$.

Чувствительность и специфичность данных диагностических моделей для различных попарных классификаций по этиологии ХСН представлены в табл. 2.

Если модель идеальна, ее чувствительность и специфичность будут соответствовать 100%. На практике сравнивали переменную Z с порогом отсечения (cut-off value). В настоящем исследовании

Таблица 2. Чувствительность и специфичность различных методов при попарных сравнениях групп пациентов с ХСН в зависимости от этиологии
Table 2. Sensitivity and specificity of the diagnostic prediction models in different CHF groups

Группы по этиологии / Different etiology groups	Метод / Method	Чувствительность / Sensitivity, %	Специфичность / Specificity, %
ИБС и АГ/ CAD and AH	Обучающая выборка / Learning sample	94,7	100
	Скользящий экзамен / Cross-validated classification	100	100
АГ и ДКМП / AH and DCM	Обучающая выборка / Learning sample	69,2	94,7
	Скользящий экзамен / Cross-validated classification	69,2	94,7
ИБС и ДКМП / CAD and DCM	Обучающая выборка / Learning sample	84,6	86,2
	Скользящий экзамен / Cross-validated classification	76,9	75,9

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.*
Note: *AH – arterial hypertension; DCM – dilated cardiomyopathy; CAD – coronary artery disease.*

для определения точки отсечения выбрано требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности.

Точка отсечения в группах ИБС и АГ составила -19,27042099, чувствительность, как и специфичность, – 1 (100%). Таким образом, если Z≥-19,27042099, то у данного пациента основной причиной развития ХСН является АГ, если же Z<-19,27042099, этиологической причиной развития ХСН служит ИБС.

Точка отсечения в группах АГ и ДКМП составила -2,0706, которой соответствует чувствительность 1 (100%) и специфичность 0,895 (89,5%). Таким образом, если Z≥-2,0706, то у данного пациента основной причиной развития ХСН является ДКМП, если же Z<-2,0706, этиологической причиной развития ХСН необходимо считать АГ.

Точка отсечения в группах ИБС и ДКМП равна 0,5800800145, ей соответствуют чувствительность 0,846 (84,6%) и специфичность 0,897 (89,7%). Таким образом, если Z≥0,5800800145, то у данного пациента основной причиной развития ХСН является ДКМП, если же Z<0,5800800145, этиологическая причина ХСН – ИБС.

Кроме того, для оценки качества модели в работе использовали площадь под ROC-кривой – AUC (Area under ROC). Чем выше значение этого показателя, тем качественнее модель. Для групп ИБС и АГ показатель AUC составил 1, для АГ и ДКМП – 0,972±0,024 (рис. 1), для ИБС и ДКМП – 0,907±0,053 (рис. 2), что соответствует высокому (0,9–1,0) качеству полученной модели [16].

Обсуждение

На основе дискриминантного анализа созданы решающие правила разделения пациентов ХСН на группы в соответствии с первопричиной заболевания.

Дискриминантный анализ используется в медицине как один из методов построения решающих правил. В его основе лежит построение дискриминантных функций, наилучшим образом классифицирующих пациентов в группы с верифицированным диагнозом. Метод дискриминантного анализа применяется, как правило, для отнесения пациента к одной из классификационных групп. Помимо дискриминантного анализа классификаторами могут быть такие методы, как искусственная нейронная сеть, нечеткие классификаторы и т. д. Однако нечеткие классификаторы не всегда обладают точностью классификации, к тому же алгоритмы их обучения требуют много времени и ресурсов [17]. При использовании нейронных сетей зачастую отсутствует возможность интерпретации полученных результатов и учета неточностей медицинских данных [18]. Модель, построенная с помощью дискриминантного анализа, дала более точные результаты и оказалась надежней по сравнению с моделью с построением нейросети при разработке решающих правил для системы поддержки принятия решений дифференциальной диагностики бронхиальной астмы [19]. Главным показателем при использовании дискриминантного анализа является его точность. Продемонстрировано, что линейный дискриминантный анализ является одной из наиболее точных стратегий, которые можно использовать при классификации сердечно-сосудистых заболеваний [20, 21].

Кроме того, важным шагом классификации является определение параметров, значения которых будут использоваться для стратификации. Это позволяет подобрать переменные, которые могут играть роль в определении величины индивидуального риска.

Изучение маркеров воспалительного процесса, ИЛ-6, рИЛ-6Р и sgp130, являлось одной из главных

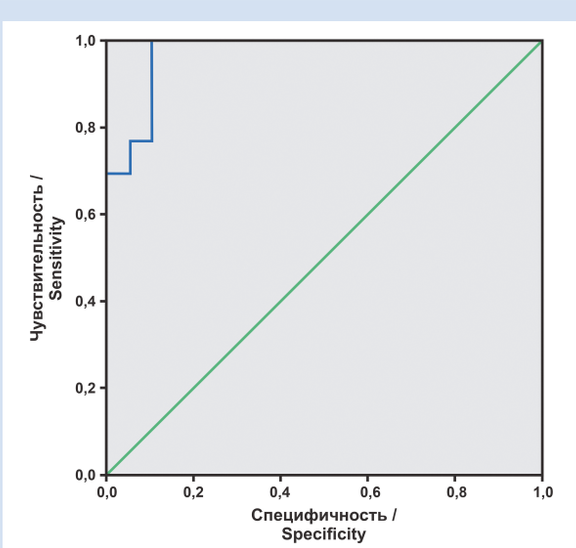


Рисунок 1. График ROC-кривой оценки качества разработанной модели для разделения больных на этиологические группы АГ и ДКМП

Figure 1. The ROC-curve evaluating the quality of the developed model for classifying CHF patients to AH or DCM groups

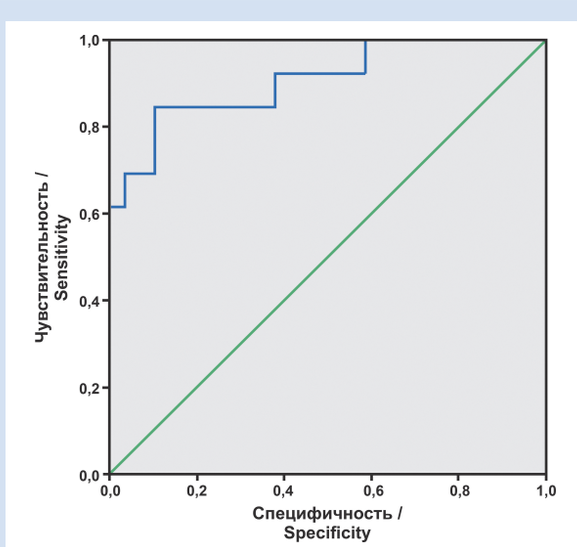


Рисунок 2. График ROC-кривой оценки качества разработанной модели для разделения больных на этиологические группы ИБС и ДКМП

Figure 2. The ROC-curve evaluating the quality of the developed model for classifying CHF patients to CAD or DCM groups

задач исследования, поэтому мы включили их в дискриминантный анализ наряду со статистически значимо различающимися параметрами. Выявлено, что показатель рИЛ-6Р участвует во всех трех парах дискриминантных функций. Sgp130 фигурирует в двух парах дискриминантных функций (ИБС-АГ, АГ-ДКМП), ИЛ-6 также участвует в двух парах функций (ИБС-АГ, ИБС-ДКМП). Следует отметить, что при этом достигнут высокий уровень качества классификации, что может свидетельствовать о важности ИЛ-6, рИЛ-6Р и sgp130 в развитии ХСН.

Применение разработанных решающих правил происходит следующим образом. Значения клинических и биохимических показателей пациента подставляются последовательно в полученные дискриминантные функции. Если значение первой функции Z ($Z = Z_1 – Z_2$) больше или равно -19,27042099, основной причиной развития ХСН является ИБС, если Z меньше этого значения, причина в АГ. Затем показатели больного подставляются в следующую дискриминантную функцию: $Z = Z_3 – Z_4$. Если ее значение больше или равно -2,0706, основной причиной развития ХСН считается ДКМП. Если значение Z меньше этого числа, причина – АГ. Затем показатели пациента подставляются в третью дискриминантную функцию: $Z = Z_5 – Z_6$. При значении Z больше или равно 0,5800800145, причиной является ДКМП; в противном случае – ИБС. Важно отметить, что определение каждой причины происходит дважды. Это двойное выявление связано с использованием нами методов попарного сравнения. Полученную информацию о причине ХСН можно использовать для коррекции тактики лечения заболевания. Коррекция в данном случае будет направлена не только на симптомы, но и борьбу с причиной ХСН.

Заключение

Для разработки решающих правил отнесения больных ХСН к этиологическим группам ИБС, АГ и ДКМП проведено попарное сравнение исследуемых параметров в этих группах, которое показало статистически значимо различающиеся переменные, такие как систолическое артериальное давление, креатинин, ИБС, АГ, возраст, ФК ХСН, NT-proBNP и застой Ro. Помимо вышеперечисленных переменных в решающее правило включили клинически значимые показатели, характеризующие тяжесть воспалительного процесса при ХСН (ИЛ-6, рИЛ-6Р и sgp130). Оценка качества моделей по разделению этиологических групп, полученная на основании ROC-анализа, соответствовала высокому уровню (0,9–1,0).

Использование разработанных решающих правил основано на последовательном включении клинических и биохимических показателей в дискриминантные функции, полученные для этиологических групп ИБС, АГ и ДКМП. Пациента относят к определенной этиологической группе на основании результатов сравнения значений дискриминантных функций с полученными значениями точек отсечения.

Данный метод классификации пациентов с использованием дискриминантных функций является важным для проведения дифференциальной диагностики между различными формами ХСН и принятия тактических решений в процессе лечения.

Конфликт интересов

Е.В. Самойлова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Фатова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Р. Миндзаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Житарева заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Жиров заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Н. Насонова заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Н. Терещенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Коротаева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках субсидии, выделенной на реализацию государственного задания, НИОКР АААА-А18-118021690089-5.

Информация об авторах

Самойлова Елена Виленовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии воспалительных процессов атерогенеза федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1396-5736

Фатова Марина Александровна, ординатор кафедры клинической функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4098-9880

Author Information Form

Samoilova Elena V., Ph.D., a leading researcher at the Laboratory of Biochemistry of Inflammatory Processes of Atherogenesis, Federal State Budget Organization “National Medical Research Center of Cardiology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1396-5736

Fatova Marina A., a resident at the Department of Clinical Functional Diagnosis, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4098-9880

Миндзаев Дзамболат Роланович, аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2236-3959

Mindzaev Dzambolat R., a postgraduate student at the Department of Heart Failure and Myocardial Diseases, Federal State Budget Organization "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2236-3959

Житарева Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического 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** 0000-0003-1782-2919

Zhitareva Irina V., Ph.D., Associate Professor at the Department of Medical Cybernetics and Informatics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1782-2919

Жиров Игорь Витальевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; профессор кафедры кардиологии терапевтического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4066-2661

Zhirov Igor V., Ph.D., a leading researcher at the Department of Heart Failure and Myocardial Diseases, Federal State Budget Organization "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Professor at the Cardiology Department, Federal State Budget Educational Organization "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4066-2661

Насонова Светлана Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0920-7417

Nasonova Svetlana N., Ph.D., a senior researcher at the Department of Heart Failure and Myocardial Diseases, Federal State Budget Organization "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0920-7417

Терещенко Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; заведующий кафедры кардиологии терапевтического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9234-6129

Tereschenko Sergei N., Ph.D., Professor, Head of the Department of Heart Failure and Myocardial Diseases, Federal State Budget Organization "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Chairman of the Cardiology Department, Federal State Budget Educational Organization "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9234-6129

Коротаева Александра Алексеевна, доктор биологических наук, руководитель лаборатории биохимии воспалительных процессов атерогенеза института экспериментальной кардиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3687-7085

Korotaeva Alexandra A., Ph.D., Head of the Laboratory of Biochemistry of Inflammatory Processes of Atherogenesis, Federal State Budget Organization "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3687-7085

Вклад авторов в статью

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

ФМА – анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SEV – 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

FMA – data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

МДР – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

MDR – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

ZhIV – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

ZhIV – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

НСН – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

NSN – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

TSN – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

KAA – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Farré N., Vela E., Clèries M., Bustins M., Cainzos-Achirica M., Enjuanes C. et al. Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients. PLoS One. 2017;12(2): e0172745. doi: 10.1371/journal.pone.0172745.

2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;8:7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.

3. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure.Heart.2007; 93: 1137–1146. doi:10.1136/hrt.2003.025270.

4. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (6S): 8-158. doi:10.18087/cardio.2475.

5.Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., Bueno H., G. F. Cleland J., J. S . Coats A. et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;(1):7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.

6. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Нарусов О.Ю., Мареев Ю.В., Затейщиков Д.А., Осмоловская Ю.Ф. и др. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. Кардиологический вестник, 2016; 2: 3-33.

7. Mann D.L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. Circ. Res. 2015; 116 (7):1254–1268. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.

8. Ueland T., Gullestad L., Nymo S.H., Yndestad A.,Aukrust P., Askevold E.T. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure. Clin.Chim.Acta.2015; 443:71–77. doi:10.1016/j.cca.2014.09.001.

9. Shirazi L.F., Bissett J., Romeo F., Mehta J.L. Role of Inflammation in Heart Failure.Cur Atheroscler Rep. 2017;19(6):27. doi:10.1007/s11883-017-0660-3.

10.Tamariz L., Hare J.M. Inflammatory cytokines in heart failure: roles in aetiology and utility as biomarkers. Eur Heart J. 2010;31(7):768-70. doi:10.1093/eurheartj/ehq014

11. Petersen J.W., Felker M. Inflammatory Biomarkers in Heart Failure. Congestive Heart Failure. 2006;12(6):324-328. doi:10.1111/j.1527-5299.2006.05595.

12. Askevold E.T., Nymo S., Ueland T., Gravning J., Wergeland R., Kjekshus J. et al. Soluble glycoprotein 130 predicts fatal outcomes in chronic heart failure: analysis from the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA).Circ Heart Fail. 2013;6(1):91-8. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.972653 .

13. Чепурнова Д.А., Самойлова Е.В., Анисимов А.А., Верин А.Д., Коротаева А.А.. Компоненты рецепторного комплекса интерлейкина 6 при остром повреждении легких. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017;164 (11): 561-563. doi:10.1007/s10517-018-4042-9.

14. Hirota H., Izumi M., Hamaguchi T., Sugiyama S., Murakami E., Kunisada K. et al. Circulating interleukin-6 family cytokines and their receptors in patients with congestive heart failure. Heart Vessels. 2004; 19: 237-241. doi:10.1007/s00380-004-0770-z.

15. Самойлова Е.В., Миндзаев Д.Р., Чепурнова Д.А., Горюнова Т.В., Жиров И.В., Насонова С.Н. и др. Циркулирующий гликопротеин 130 у пациентов с различной степенью выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности. Кардиологический вестник. 2019, 3: 57-61. doi:10.36396/MS.2019.14.03.009

16. Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. Журнал инфектологии. 2016;8(4):36-45. doi:10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45.

17. Ходашинский И.А. Нечеткие классификаторы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2020;35(4):22-31. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-22-31

18. Yankovskaya A.E., Gorbunov I.V., Hodashinsky I.A. Tradeoff search methods between interpretability and accuracy of the identification fuzzy systems based on rules. Pattern Recognition and Image Analysis.2017;27(2):243–265. DOI: 10.1134/S1054661817020134.

19. Макарова Л.С., Семерякова Е.Г. Разработка решающих правил для системы поддержки принятия решений дифференциально диагностики бронхиальной астмы. Вестник науки Сибири. 2012; 3(4): 162-167. https://jwt.su/journal/article/view/276

20. Lakshmi K.R., Veera Krishna A., Prem Kumar S. Performance comparison of data mining techniques for predicting of heart disease survivability. Int J Sci Res Pub. 2013; 3(6): 1–10. http://www.ijsrp.org/research-paper-0613/ijsrp-p1839.pdf

21. Ricciardi C., Valente A.S., Edmund K., Cantoni V., Green R., Fiorillo A., Picone I., Santini S., Cesarelli M. Linear discriminant analysis and principal component analysis to predict coronary artery disease. Health Informatics J. 2020;26(3):2181-2192. doi: 10.1177/1460458219899210.

REFERENCES

1. Farré N., Vela E., Clèries M., Bustins M., Cainzos-Achirica M., Enjuanes C. et al. Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients. PLoS One. 2017; 12(2): e0172745. doi: 10.1371/journal.pone.0172745.

2. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology.2016; 8: 7-13.(In Russian). doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13. doi:10.1136/hrt.2003.025270.

4. Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Y.L., Vasyuk Y.A., Garganeeva A.A et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018; 58(6S): 8-158 (In Russian). doi:10.18087/cardio.2475.

5. Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., Bueno H., G. F. Cleland J., J. S . Coats A et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology.2017;(1):7-81 (In Russian). doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.

6. Tereschenko S.N, Zhirov I.V, Narusov O.Yu., Mareev Yu.V. Zatejshhikov D.A., Osmolovskaja Yu.F. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic and heart failure. Kardiologicheskyi vestnik, 2016; 2: 3-33 (In Russian).

7. Mann D.L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. Circ. Res. 2015; 116 (7):1254–1268. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.

8. Ueland T., Gullestad L., Nymo S.H., Yndestad A.,Aukrust P., Askevold E.T. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure. Clin.Chim.Acta.2015; 443:71–77. doi:10.1016/j.cca.2014.09.001.

9. Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. Role of Inflammation in Heart Failure. Curr Atheroscler Rep. 2017;19 (6):27. doi:10.1007/s11883-017-0660-3.

10. Tamariz L., Hare J.M. Inflammatory cytokines in heart failure: roles in aetiologyand utility as biomarkers. Eur Heart J. 2010;31(7):768-70. doi:10.1093/eurheartj/ehq014.

11. Petersen J.W., Felker M. Inflammatory Biomarkers in Heart Failure. Congestive Heart Failure. 2006;12(6):324-328. doi:10.1111/j.1527-5299.2006.05595.

12. Askevold E.T., Nymo S., Ueland T., Gravning J., Wergeland R., Kjekshus J. et al. Soluble glycoprotein 130 predicts fatal outcomes in chronic heart failure: analysis from the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA).Circ Heart Fail.2013;6(1):91-8. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.972653.

13. Chepurnova DA, Samoilova EV, Anisimov AA, Verin AD, Korotaeva AA. Compounds of IL-6 Receptor Complex during Acute Lung Injury. Bull Exp Biol Med. 2018;164(5):609-611 (In Russian). doi:10.1007/s10517-018-4042-9.

14. Hirota H., Izumi M., Hamaguchi T., Sugiyama S., Murakami E., Kunisada K. et al. Circulating interleukin-6 family cytokines and their receptors in patients with congestive heart failure. Heart Vessels.2004; 19: 237-241. doi:10.1007/s00380-004-0770-z.

15. E.V. Samoilova, D.R. Mindzaev, D.A. Chepurnova, T.V. Gorunova, I.V. Zhirov, C.N. Nasonova et al. Circulating glycoprotein 130 in patients with chronic heart failure of varying symptom degrees. Kardiologicheskyi vestnik, 2019; 3: 57-61 (In Russian). doi:10.36396/MS.2019.14.03.009.

16. Grigoryev S.G., Lobzin Y.V., Skripchenko N.V. The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic task. Journal Infectology. 2016;8(4):36-45. (In Russian). doi:10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45.

17. Hodashinsky I.A. Fuzzy classifiers in cardiovascular disease diagnostics: Review. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2020;35(4):22-31. (In Russian) https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-22-31.

18. Yankovskaya A.E., Gorbunov I.V., Hodashinsky I.A. Tradeoff search methods between interpretability and accuracy of the identification fuzzy systems based on rules. Pattern Recognition and Image Analysis.2017;27(2):243–265. DOI: 10.1134/S1054661817020134.

19. Makarova L.S., Semeryakova E.G. Development of decision rules for decision support systems differential diagnostics bronchial asthma. Vestnik nauki Sibiri. 2012; 3(4): 162-167. (In Russian) https://jwt.su/journal/article/view/276.

20. Lakshmi K.R., Veera Krishna A., Prem Kumar S. Performance comparison of data mining techniques for predicting of heart disease survivability. Int J Sci Res Pub. 2013; 3(6): 1–10. http://www.ijsrp.org/research-paper-0613/ijsrp-p1839.pdf

21. Ricciardi C., Valente A.S., Edmund K., Cantoni V., Green R., Fiorillo A., Picone I., Santini S., Cesarelli M. Linear discriminant analysis and principal component analysis to predict coronary artery disease. Health Informatics J. 2020;26(3):2181-2192. doi: 10.1177/1460458219899210.

Для цитирования: *Самойлова Е.В., Фатова М.А., Миндзаев Д.Р., Житарева И.В., Жиров И.В., Насонова С.Н., Терещенко С.Н., Коротаева А.А. Разделение пациентов с хронической сердечной недостаточностью по группам в зависимости от этиологии заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(1): 6-15. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-6-15*

To cite: *Samoilova E.V., Fatova M.A., Mindzaev D.R., Zhitareva I.V., Zhirov I.V., Nasonova S.N., Tereschenko S.N., Korotaeva A.A. Diagnostic prediction models of stratifying chronic heart failure patients based on the underlying disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(1): 6-15. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-6-15*

УДК 616.12-005.4-08-039.57:615.08
DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-1-16-25

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА В ПРОГРАММУ ФИЗИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

О.Ю. Кореннова[1, 2], Е.П. Приходько[1], Ю.Е. Юхина[1], М.В. Савченко[1], Е.А. Турушева[1], С.П. Подольная[1], И.В. Друк[2], Л.В. Шукиль[2], Е.А. Ряполова[2]

[1] Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер», ул. Лермонтова, 41, Омск, Российская Федерация, 644024; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, 12, Омск, Российская Федерация, 644099

Основные положения

• Определена распространенность абсолютных и относительных противопоказаний для включения пациентов в программу физической реабилитации с использованием тренажеров. Разработана и внедрена в работу БУЗОО «ККД» маршрутизация пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда на третьем (амбулаторном) этапе медицинской реабилитации.

Цель	Определить клинические факторы, влияющие на своевременность включения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после реваскуляризации миокарда в программу физической реабилитации (ПФР) с использованием тренажеров на третьем (амбулаторном) этапе медицинской реабилитации.
Материалы и методы	В исследование методом сплошной выборки включены 773 пациента с ИБС после реваскуляризации миокарда: 77 (9,96%) больных, перенесших аорто-коронарное шунтирование, и 696 (90,04%) – стентирование, обратившихся в первые трое суток после выписки из сосудистых центров к врачу-кардиологу БУЗОО «ККД», принятых для диспансерного наблюдения и направленных в течение месяца после перенесенного сердечно-сосудистого события к врачу-кардиологу – специалисту по медицинской реабилитации БУЗОО «ККД». На основании результатов общеклинического и клинико-лабораторного обследований определена распространенность абсолютных и относительных противопоказаний для включения пациентов в ПФР с использованием тренажеров. Оценка динамики эффективности физической реабилитации на тренажерах не являлась задачей настоящего исследования.
Результаты	10% пациентов с ИБС после реваскуляризации миокарда имели абсолютные, 29,6% – относительные противопоказания к участию в ПФР на тренажерах. Наличие относительных противопоказаний (повышение артериального давления в ответ на физическую нагрузку более 180/100 мм рт. ст. или снижение систолического артериального давления ≥20 мм рт. ст., желудочковая экстрасистолия и тахикардия опасных градаций, пароксизмальные тахиаритмии, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения и ранее месяца после обострения, умеренно выраженный порок сердца (аортальный стеноз), декомпенсация нарушений углеводного обмена) потребовало коррекции факторов, ограничивших участие пациентов в ПФР. Разработана и внедрена в работу БУЗОО «ККД» маршрутизация пациентов с ИБС после реваскуляризации миокарда на третьем (амбулаторном) этапе медицинской реабилитации.
Заключение	Большинство пациентов с ИБС после реваскуляризации миокарда должны быть включены в ПФР на тренажерах, так как абсолютные противопоказания встречаются достаточно редко (около 10%), а факторы, ограничивающие участие в физических тренировках (относительные противопоказания), несмотря на высокую распространенность (около 30%), могут быть скорректированы на этапе кардиореабилитации. Оптимальная маршрутизация пациентов

Для корреспонденции: *Юлия Евгеньевна Юхина, yukhina.yuliya@yandex.ru; адрес: ул. Лермонтова, 41, Россия, 644024*
Corresponding author: *Yulia E. Yukhina, yukhina.yuliya@yandex.ru; address: 41, Lermontova St., Omsk, Russian Federation, 644024*

определяет своевременность включения в ПФР. Коррекция факторов риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний способствует включению в ПФР наибольшего количества пациентов.

Ключевые слова Медицинская кардиореабилитация • Реваскуляризация миокарда • Ишемическая болезнь сердца

Поступила в редакцию: *21.11.2020;* ***поступила после доработки:*** *18.12.2020;* ***принята к печати:*** *21.01.2021*

ASSESSMENT OF CORONARY ARTERY DISEASE PATIENT ELIGIBILITY TO PHASE 3 CARDIAC REHABILITATION IN THE OUTPATIENT SETTINGS AFTER MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

O.Yu. Korennova[1, 2], E.P. Prihodko[1], Yu.E. Yukhina[1], M.V. Savchenko[1], E.A. Turusheva[1], S.P. Podolnaya[1], I.V. Druk[2], L.V. Shukil[2], E.A. Ryapolova[2]

[1] Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region "Clinical Cardiological Dispensary", 41, Lermontova St., Omsk, Russian Federation, 644024; [2] Omsk State Medical University, 12, Lenina St., Omsk, Russian Federation, 644099

Highlights

• The prevalence of absolute and relative contraindications for reference of patients to cardiac rehabilitation has been assessed. The routing of patients with coronary artery disease after myocardial revascularization at Phase 3 cardiac rehabilitation has been developed and introduced in the Clinical Cardiological Dispensary in the Omsk region.

Aim To determine the clinical factors affecting the timely reference of patients with coronary artery disease after myocardial revascularization to Phase 3 cardiac rehabilitation.

Methods 773 patients with coronary artery disease (CAD) who underwent myocardial revascularization were recruited in a study. Of them, 77 (9.96%) underwent coronary artery bypass grafting and 696 (90.04%) underwent PCI. Within 1 month of discharge, patients were examined by a cardiologist in the outpatient hospital and then referred to the cardiac rehabilitation team to assess their eligibility. The eligibility for exercise rehabilitation was assessed based on the results of general examination, clinical and laboratory findings. The prevalence of absolute and relative contraindications to exercise rehabilitation was measured.

Results 10% of CAD patients after myocardial revascularization had absolute contraindications and 29.6% had relative contraindications to exercise rehabilitation. The presence of relative contraindications (exaggerated blood pressure response (>80/100 mm Hg) to exercise or a decrease in systolic blood pressure ≥20 mm Hg, ventricular extrasystole and tachycardia, paroxysmal tachyarrhythmias in response to exercise, active gastroduodenal ulcer, and less than 1 month after its exacerbation, moderate heart valvular disease (aortic stenosis), decompensated carbohydrate metabolism disorders) required the management of risk factors limiting patients on the participation in exercise rehabilitation. The routing of CAD patients after myocardial revascularization at Phase 3 cardiac rehabilitation was developed and introduced in the Clinical Cardiological Dispensary in the Omsk region.

Conclusion Most patients with CAD after myocardial revascularization should be referred to exercise rehabilitation. These patients rarely have absolute contraindications (about 10%). Despite relative contraindications are rather high (about 30%), risk factors limiting patient participation in exercise rehabilitation are managed successfully. Optimal routing of patients contributes to their prompt recruiting to cardiac rehabilitation. Effective management of cardiovascular risk factors allows recruiting more patients in exercise rehabilitation.

Keywords Cardiac rehabilitation • Myocardial revascularization • Coronary artery disease

Received: *21.11.2020;* ***received in revised form:*** *18.12.2020;* ***accepted:*** *21.01.2021*

Список сокращений

АД – артериальное давление
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ПФР – программа физической реабилитации
ФН – физическая нагрузка
ФТ – физические тренировки
ФП – фибрилляция предсердий
ЧСС – частота сердечных сокращений

Введение

Необходимость включения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после реваскуляризации миокарда в программу физической реабилитации (ПФР) отражена во всех современных клинических руководствах [1–3].

Своевременное начало на амбулаторном этапе реабилитации (в первый – второй месяцы восстановительного периода после сердечно-сосудистого события), адекватные интенсивность и продолжительность физических нагрузок (ФН) улучшают клиническое течение заболевания, качество и прогноз жизни пациентов и ведут к восстановлению трудоспособности [3–5]. Стабилизация клинической симптоматики и показателей гемодинамики, коррекция модифицируемых факторов риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний на фоне оптимальной и безопасной медикаментозной терапии, эффективная курация коморбидных состояний у пациентов после стентирования коронарных артерий или аортокоронарного шунтирования определяют возможность включения пациентов в ПФР на третьем (амбулаторном) этапе кардиореабилитации [2].

Лимитирует включение пациентов с ИБС после реваскуляризации миокарда в ПФР с использованием тренажеров наличие противопоказаний. Абсолютные противопоказания к участию данной группы пациентов в физических тренировках (ФТ) на тренажерах четко описаны в российских клинических рекомендациях [6] и рекомендациях по лечебной физкультуре у пациентов кардиологического профиля [7].

В отношении перечня относительных противопоказаний мнения экспертов разнятся. В части литературных источников нет разделения противопоказаний на абсолютные и относительные [8, 9]. Известно, что у больных, перенесших инфаркт миокарда, противопоказанием к ФТ является выраженная артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление (АД) >220 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥130 мм рт. ст.); ограничениями к проведению ФТ служат повышение АД в ответ на ФН >180/100 мм рт. ст. или снижение систолического АД ≥20 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое более 100 уд. в мин, нарушения сердечного ритма (желудочковая экстрасистолия и тахикардия опасных градаций, пароксизмальные тахиаритмии, возникающие при физических нагрузках, не корригируемые оптимальной терапией) и проводимости в связи с невозможностью оценить изменения конечной части желудочкового комплекса при ФН [2, 3, 8, 10]. Фибрилляция (ФП) и трепетание предсердий относятся к противопоказаниям для проведения нагрузочных проб и ФТ на тренажерах без отнесения к абсолютным или относительным [3, 10].

Общеизвестно положительное влияние ФТ на углеводный обмен у пациентов с сахарным диабетом или преддиабетом [11]. Регулярные тренировки снижают уровень HbA1c, триглицеридов, АД и инсулинорезистентность [12]. Противопоказанием к ПФР является неконтролируемый сахарный диабет: уровень глюкозы плазмы >13 ммоль/л в сочетании с кетонурией или >16 ммоль/л без кетонурии, осложнения сахарного диабета, гипогликемия при уровне глюкозы плазмы <3,9 ммоль/л. При сахарном диабете и преддиабете важны выявление (активное) и профилактика гипогликемических состояний, которые могут возникать в том числе в ответ на ФН [13].

Противопоказанием к участию пациента в ПФР является состоявшееся кровотечение давностью до месяца. Однако нет данных о возможности проведения ФТ на тренажерах для пациентов с высоким риском кровотечений по шкале PRESISE-DAPT [14].

В литературе отсутствует информация о распространенности конкретных противопоказаний для участия пациентов с ИБС после реваскуляризации миокарда в ПФР. Поэтому актуальным для организации работы специалистов по медицинской реабилитации на третьем (амбулаторном) этапе является изучение распространенности противопоказаний к участию пациентов в ПФР с использованием тренажеров, возможностей коррекции ограничивающих факторов в клинической практике.

Цель исследования – определить клинические факторы, влияющие на своевременность включения пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда в программу физической медицинской реабилитации с использованием тренажеров на третьем (амбулаторном) этапе медицинской реабилитации.

Материал и методы

Исследование проведено в бюджетном учреждении здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер» (БУЗОО «ККД») с 01.07.2018 по 01.02.2019 г. Одобрено локальным этическим комитетом учреждения.

В исследование методом сплошной выборки включены 773 пациента с ИБС после реваскуляризации миокарда: 77 (9,96%) больных, перенесших аортокоронарное шунтирование, и 696 (90,04%) человек, перенесших стентирование, обратившихся в первые трое суток после выписки из сосудистых центров к врачу-кардиологу БУЗОО «ККД», принятых для диспансерного наблюдения (ДН) и направленных в течение месяца после перенесенного сердечно-сосудистого события к врачу-кардиологу – специалисту по медицинской реабилитации БУЗОО «ККД».

Средний возраст пациентов составил 57,6±1,5 года, мужчин – 453 (58,6%). Всем пациентам к моменту первой консультации специалиста по медицинской реабилитации проведены общеклиническое (сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, клинический осмотр, измерение АД, ЧСС) и клинико-лабораторное (уровни глюкозы плазмы крови натощак, холестерина липопротеидов низкой плотности, гемоглобина, креатинина, количество лейкоцитов, рассчитан клиренс креатинина, по показаниям проведен тест толерантности к глюкозе) обследования, определен риск кровотечения на фоне приема двойной антиагрегантной терапии по шкале PRESISE-DAPT, выполнено клинико-инструментальное исследование (электрокардиография, эхокардиография, тредмил-тест, по показаниям холтеровское мониторирование ЭКГ). Обследование пациентов проводили специалисты соответствующих подразделений БУЗОО «ККД» на сертифицированном оборудовании.

На основании анализа данных обследования определена распространенность абсолютных и относительных противопоказаний для включения пациентов в ПФР с использованием тренажеров согласно классификациям [2, 6, 8, 10, 16]. Оценка динамики эффективности физической реабилитации на тренажерах не являлась задачей настоящего исследования.

С помощью заполнения специально разработанного унифицированного шаблона осмотра специалистом по медицинской реабилитации (Медицинская кардиореабилитация: амбулаторный этап. Свидетельство № 2019613492 от 18.03.2019) в рамках интегрированной электронной медицинской карты амбулаторного больного определяли реабилитационный потенциал пациента (высокий, средний, низкий или крайне низкий) [6] и возможность включения больного в ПФР на тренажерах.

Статистический анализ данных осуществляли с использованием пакетов программ Excel (Microsoft, США) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). В исследовании применяли методы однофакторного дисперсионного анализа. Проверку нормальности распределения производили с использованием метода Шапиро – Уилка.

Результаты

Своевременно были включены в ПФР 189 (24%) пациентов с составлением индивидуального плана тренировок.

584 (75,54%) больного осмотрены специалистом по медицинской реабилитации, но не были включены в ПФР на тренажерах на этапе первичного осмотра. Из них письменно отказались от участия в ПФР по причине отсутствия желания 86 (11,12%) человек, по причине удаленности проживания – 120 (15,52%) человек. Пациенты получили рекомендации о необходимой ФН на раннем этапе восстановительного лечения после сердечно-сосудистого события, направлены для диспансерного наблюдения к врачу-кардиологу БУЗОО «ККД» или врачу-терапевту поликлиники по месту прикрепления. У данной группы пациентов в дальнейшем не представлялась возможной оценка эффективности и безопасности реабилитационных программ.

У 49 (6,33%) пациентов определение реабилитационного потенциала вызвало затруднение в связи с наличием клинико-инструментальных признаков ишемии миокарда, что потребовало повторной реваскуляризации миокарда.

У 77 (9,96%) больных выявлены следующие абсолютные противопоказания для включения в ПФР на тренажерах: неконтролируемая сердечная аритмия, сопровождающаяся симптомами или гемодинамическими нарушениями (атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени, синоаурикулярная блокада) – 19 (2,45%) пациентов; выраженный аортальный стеноз – 4 (0,5%); тромбофлебит вен нижних конечностей – 1 (0,12%); неконтролируемый сахарный диабет – 4 (0,5%); состоявшееся кровотечение из желудочно-кишечного тракта давностью менее месяца – 5 (0,65%); крайне низкий потенциал в связи с сопутствующей патологией – 44 (5,69%) пациента. У 20 (2,59%) пациентов обнаружены постинфарктные аневризмы левого желудочка, у 5 (0,65%) – аневризмы аорты. Данные пациенты получили индивидуальные рекомендации по допустимой ФН и продолжили диспансерное наблюдение у врачей-кардиологов БУЗОО «ККД». Пациентов с АД выше 200/100 мм рт. ст. и ЧСС при синусовом ритме более 100 уд. в минуту в покое не отмечено, так как все больные получали базовую терапию с использованием блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета2-адреноблокаторов и/или блокаторов кальциевых каналов.

В *таблице* представлены данные о количестве выявленных в ходе обследования относительных противопоказаний, ограничивших включение пациентов в ПФР на тренажерах.

Наиболее частой причиной отсутствия возможности своевременного включения пациентов в ПФР на тренажерах являлось наличие низкого или крайне низкого реабилитационного потенциала из-за сопутствующей патологии: хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации – 25 (3,23%) больных, почечная недостаточность со сниженным клиренсом креатинина менее 30 мл/мин – 5 (0,65%), заболевания опорно-двигательного аппарата, ограничивавшие проведение физических тренировок, – 87 (11,25%) пациентов.

В 25 случаях пациенты изначально не были включены в ПФР по причине наличия клинических симптомов хронической сердечной недостаточности. Это не являлось абсолютным противопоказанием согласно данным литературы [3, 4], но ограничивало информативность нагрузочных тестов для разработки индивидуальных программ физических тренировок и, соответственно, требовало коррекции АД и ЧСС до купирования симптоматики хронической сердечной недостаточности. У значительного количества пациентов (50 человек) повышение АД более 180/100 мм рт. ст. выявлено в ответ на ФН на момент включения в ПФР. Данным пациентам потребовалась коррекция антигипертензивной терапии в условиях дневного стационара БУЗОО «ККД» с возможностью мониторинга показателей АД при ежедневных контролируемых физических нагрузках.

В результате проведенного анализа клинических аспектов включения пациентов с ИБС после реваскуляризации миокарда в ПФР на тренажерах разработана и внедрена в работу БУЗОО «ККД» маршрутизация данной группы больных на третьем (амбулаторном) этапе медицинской реабилитации (*рисунок*).

Результат внедрения данного алгоритма является предметом проводимого в настоящее время исследования.

Обсуждение

Проблемной для принятия решения о возможности включения в ПФР являлась группа пациентов с ФП, которая относится к относительным [3] или абсолютным [10] противопоказаниям. По данным ретроспективной оценки распространенности факторов риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний после острого коронарного синдрома с реваскуляризацией миокарда, встречаемость ФП составляет 9,4% случаев [15]. В настоящем исследовании 41 (5,3%) пациент с ФП не был включен в ПФР на тренажерах. При этом 20 больных (48,8% пациентов с ФП) вернулись к труду в течение года диспансерного наблюдения без участия в ПФР и оценки допустимых ФН. При достижении контроля синусового ритма или стойкого контроля ЧСС на фоне оптимальной медикаментозной терапии эти пациенты могли быть включены в ПФР для подбора двигательного режима с помощью контролируемых тренировок. Однако в связи с отсутствием в клинических рекомендациях указаний на тактику физической реабилитации пациентов с ФП в ПФР не включали.

При анализе группы пациентов с нарушением углеводного обмена выявлено, что ранее установленным сахарным диабетом в стадии компенсации страдали 216 (28%) пациентов. В ходе диспансерного наблюдения дополнительно выявлены 7 (0,9%) случаев преддиабета *de novo*. Все пациенты были включены в ПФР на тренажерах, но требовали

Относительные противопоказания, ограничивающие включение пациентов в ПФР на тренажерах
Number of relative contraindications limiting patient eligibility for exercise rehabilitation identified during the survey

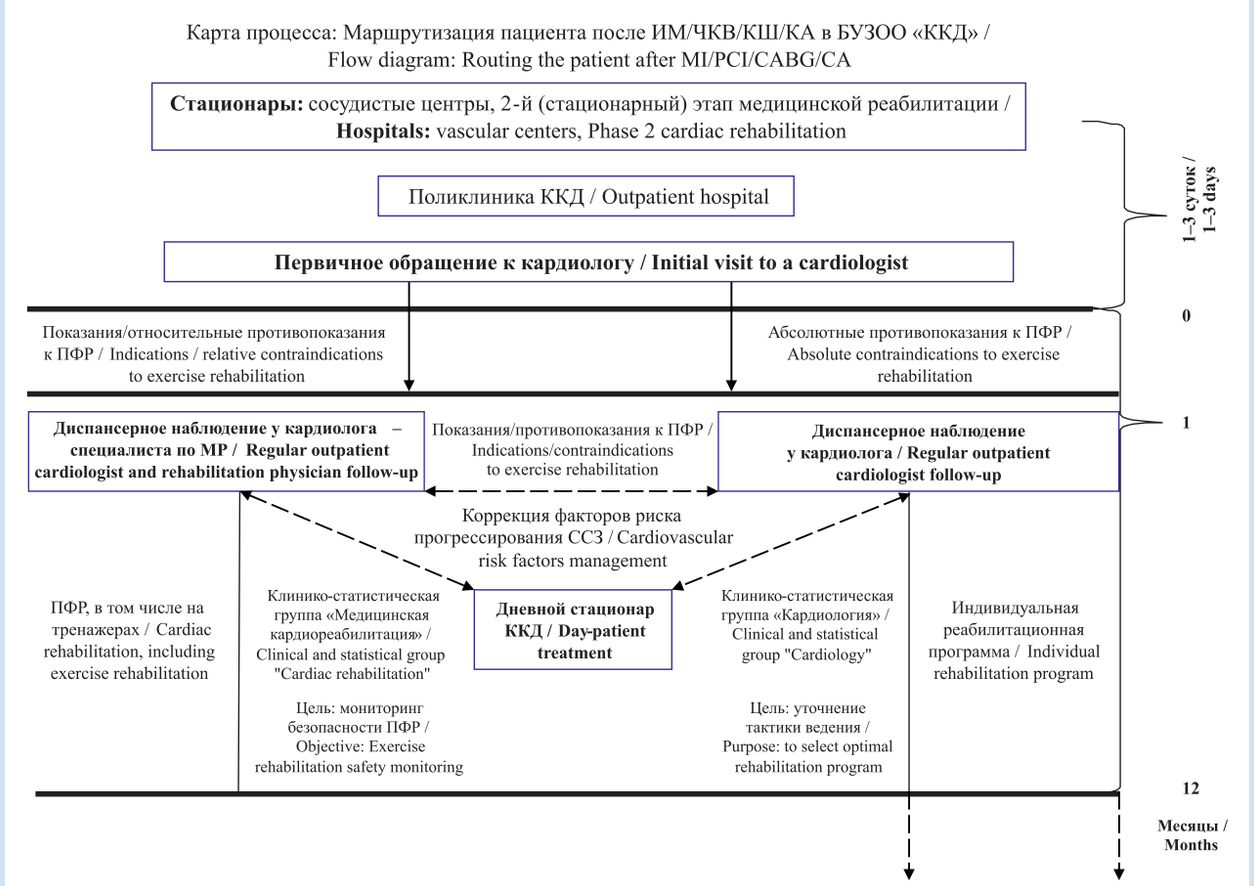
Количество пациентов с наличием относительных противопоказаний к участию в ПФР на тренажерах / The number of patients with relative contraindications limiting their eligibility for exercise rehabilitation	**Абсолютное число / Absolute number**	**%**
Повышение систолического АД более 180/100 мм рт. ст. при ФН / Exaggerated blood pressure response (>80/100 mmHg) to exercise	50	6,47
Атеросклероз артерий нижних конечностей (не выше 2А стадии) / >Grade 2A peripheral artery disease	2	0,26
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	41	5,30
Низкий реабилитационный потенциал / Low and extremely low rehabilitation potential	117	15,14
Блокада ножек пучка Гиса / Bundle branch block	11	1,42
Умеренно выраженный порок сердца (аортальный стеноз) / Moderate aortic stenosis	3	0,39
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения и ранее месяца после обострения / Active gastroduodenal ulcer, and less than 1 month after exacerbation	2	0,26
Имплантированный пейсмейкер или дефибриллятор / Permanent pacemaker or defibrillator	3	0,39
Всего / Total	229	29,63

Примечание: *АД – артериальное давление; ПФР – программа физической реабилитации; ФН – физическая нагрузка.*

более тщательного наблюдения для профилактики развития гипогликемических состояний. Данные пациенты получили индивидуальные программы реабилитации, включая консультацию по особенностям питания, необходимости планируемых ФН, соблюдения рекомендованного режима приема гипогликемических препаратов, контроля уровня глюкозы крови до, во время (по показаниям) и после ФН [12, 16].

В настоящем исследовании перенесенное давностью менее месяца желудочно-кишечное кровотечение 2 и 3а типов по классификации BARC [17] отнесено к абсолютным противопоказаниям включения пациентов в ПФР на тренажерах: четыре человека перенесли желудочно-кишечное, один – геморроидальное кровотечения; больным потребовалась госпитализация. Все пациенты исходно имели высокий риск кровотечений по шкале PRESISE-DAPT [14], но в ходе диспансерного наблюдения деэскалация антитромботической терапии не была проведена, что, вероятно, послужило ятрогенной причиной геморрагических осложнений. Все пациенты выписаны из стационаров в удовлетворительном состоянии и продолжили ФТ на тренажерах спустя месяц после состоявшегося кровотечения. У двух пациентов (0,26%) обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки расценено специалистом по медицинской реабилитации как относительное противопоказание к тренировкам на тренажерах. Данные пациенты требовали коррекции состояния желудочно-кишечного тракта с последующим повторным консультированием для включения в ПФР. В литературе представлены данные об ограничении ФТ в течение более длительного времени (6 мес.) после кровотечения и при уровне гемоглобина менее 95 г/л [17, 18]. Таких пациентов в настоящем исследовании не было, но в дальнейшем данная категория больных потребует особого внимания.

При анализе причин отсутствия достижения целевых показателей АД в группе пациентов, временно не включенных в ПФР, выявлено, что приверженными лечению оказались только 23% пациентов, 77% пациентов не выполняли рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов. Поэтому в рамках открытого проспективного исследования эффективности и безопасности применения фиксированных комбинаций данным пациентам свободная комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и бето-адреноблокатора



Маршрутизация пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда на третьем (амбулаторном) этапе медицинской реабилитации
Примечание: *сплошная линия – обязательно; пунктирная линия – при необходимости.*
Routing of patients with coronary artery disease after myocardial revascularization at Phase 3 cardiac rehabilitation
Note: *solid line – required; dotted line – if necessary.*

заменена на фиксированную комбинацию бисопролола и периндоприла в индивидуально подобранных дозах (5/5, 5/10 или 10/10 мг; «Престилол», «Лаборатория Сервье Индастри», Франция), что привело к достижению целевых значений АД и ЧСС уже к 4-й нед. терапии и стабильному сохранению эффекта к 12-й нед. лечения с постепенной нормализацией дневной и ночной вариабельности АД более чем у половины пациентов, значительному уменьшению проявлений хронической сердечной недостаточности (на 34,2%), улучшению повседневной активности пациентов, определивших возможность включения в ПФР [15, 19].

Иные относительные противопоказания, приведенные в *таблице*, ограничившие включение пациентов в ПФР на тренажерах, встречались редко, пациенты были направлены для диспансерного наблюдения кардиологами с рекомендациями по допустимой ФН. При этом в литературных источниках нет рекомендаций по ведению пациентов с блокадами ножек пучка Гиса, имплантированными пейсмейкерами или дефибрилляторами.

Таким образом, по данным настоящего исследования, в реальной клинической практике около 10% пациентов с ИБС после реваскуляризации миокарда имеют абсолютные противопоказания к участию в ПФР на тренажерах. Во всех случаях наличие у пациентов абсолютного противопоказания к участию в ПФР было известно на этапе первичного осмотра врачом-кардиологом БУЗОО «ККД» после выписки из стационара либо в процессе наблюдения в течение первого месяца после сердечно-сосудистого события, то есть до направления на консультацию врачом-специалистом по медицинской реабилитации. С целью улучшения доступности консультативной помощи по кардиореабилитации организационно принято решение определять наличие/отсутствие абсолютных противопоказаний к включению пациента в ПФР на этапе первичного обращения к врачу-кардиологу. Для соблюдения врачами порядка направления пациента к специалисту по медицинской реабилитации в электронный шаблон осмотра кардиологом (Диспансерное наблюдение пациента, перенесшего острый коронарный синдром. Свидетельство № 2019610854 от 18.01.2019) внесен перечень абсолютных противопоказаний к участию в ПФР на тренажерах. В случае наличия у пациента абсолютных противопоказаний составление реабилитационной программы становится обязанностью врача-кардиолога в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1705н «О Порядке организации медицинской реабилитации» [19].

Пациентам, имевшим относительные противопоказания к участию в ПФР на тренажерах (около 30%), показана консультация специалиста по медицинской реабилитации, так как коррекция факторов, ограничивающих проведение тренировок, возможна на этапе реабилитационной программы, а срок начала контролируемых ФН определяется индивидуально.

Заключение

В реальной клинической практике большинство пациентов с ИБС после реваскуляризации миокарда должны быть включены в ПФР на тренажерах, так как абсолютные противопоказания встречаются достаточно редко (около 10%), а факторы, ограничивающие участие в ФТ (относительные противопоказания), несмотря на высокую распространенность (около 30%), могут быть скорректированы в процессе кардиореабилитации. Оптимальная маршрутизация пациентов определяет своевременность включения в ПФР. Коррекция факторов риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний способствует включению в ПФР наибольшего количества пациентов.

Конфликт интересов

О.Ю. Кореннова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.П. Приходько заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.Е. Юхина заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Савченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Турушева заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.П. Подольная заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Друк заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Шукиль заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Ряполова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Кореннова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер», Омск, Российская Федерация; профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный

Author Information Form

Korennova Olga Yu., Ph.D., Deputy Medical Director for Outpatient Care of the Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region “Clinical Cardiological Dispensary”, Omsk, Russian Federation; Professor at the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Vocational Education, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8047-5521

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8047-5521

Приходько Екатерина Петровна, заведующий отделением медицинской реабилитации бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер», Омск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9339-7024

Юхина Юлия Евгеньевна, врач-кардиолог бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер», Омск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9178-2041

Савченко Марина Владимировна, врач-кардиолог бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер», Омск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8637-9784

Турушева Елена Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующий дневным стационаром бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер», Омск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3410-0213

Подольная Светлана Павловна, начальник отдела качества и безопасности медицинской деятельности бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер», Омск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2059-7727

Друк Инна Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8317-7765

Шукиль Людмила Владимировна, доктор фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1546-0734

Ряполова Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1473-6321

Prihodko Ekaterina P., the Head of the Cardiac Rehabilitation Department, Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region “Clinical Cardiological Dispensary”, Omsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9339-7024

Yukhina Yulia E., a cardiologist at the Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region “Clinical Cardiological Dispensary”, Omsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9178-2041

Savchenko Marina V., a cardiologist at the Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region “Clinical Cardiological Dispensary”, Omsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8637-9784

Turusheva Elena A., Ph.D., the Head of the Day-Patient Treatment Department, Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region “Clinical Cardiological Dispensary”, Omsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3410-0213

Podolnaya Svetlana P., the Head of the Department of Medical Care Quality and Safety, Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region “Clinical Cardiological Dispensary”, Omsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2059-7727

Druk Irina V., Ph.D., Associate Professor, the Head of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Vocational Education, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8317-7765

Shukil Ludmila V., Ph.D., Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1546-0734

Ryapolova Elena A., Ph.D., Associate Professor at the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Vocational Education, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1473-6321

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

ТЕА – получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

ПСП – получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

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

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

ШЛВ – анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ShLV – data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

РЕА – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А. и др. Кардиоваскулярная Профилактика 2017. Российские Национальные Рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122

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

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. Российский кардиологический журнал. 2015; 1 (117): 6–52. doi: 10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.

4. Аронов Д.М, Бубнова М.Г, Красницкий В.Б. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств на постстационарном (диспансерно-поликлиническом) этапе. М.; 2010. 132 с

5. Маргазин В.А., Коромыслова А.В., Лобов А.Н., Епифанов В.А., Левин В.Н., Шведов Д.М. и др. Лечебная физическая культура при заболеваниях сердечно-сосудистой и дыхательной систем.Под ред. В. А. Маргазина, А. В. Коромыслова. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2015. 234 с.

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. Смирнова Л.Э., Котляров А.А., Александровский А.А., Грибанов А.Н., Ванькова Л.В. Средства и формы лечебной физической культуры. Основные принципы дозирования нагрузки у кардиологических больных Режим доступа: https://medbe.ru/materials/kardiologicheskaya-reabilitatsiya/lechebnaya-fizkultura-v-reabilitatsii-kardiologicheskikh-bolnykh/

8. Аронов Д.М., Арутюнов Т.П., Барбараш О.Л. Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Российские клинические рекомендации. М.; 2014.

9. Womack L. Cardiac rehabilitation secondary prevention programs. Clin Sports Med 2003;22(1):135–60 doi: 10.1016/s0278-5919(02)00039-x.

10. А. Т. Быков, Т. Н. Маляренко. Методологический аспект реабилитации при сердечной недостаточности с помощью тренирующих мышечных нагрузок. Медицинский журнал. 2012; 4 (42): 4-12 .

11. Мамедов М.Н., Поддубская Е.А., Ковригина М.Н., Угурчиева З.О., Дигигова Р.Т. Первичная профилактика сахарного диабета: коррекция ранних нарушений углеводного обмена в кардиологической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(1):81-87

12. Друк И.В. Нечаева Г.И. Сахарный диабет 2-го типа для кардиологов: практическое руководство для врачей. Москва: МИА; 2017. 208 с

13. Дедов И.И., Шестакова М.М., Майорова А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет.2019; 22(S1):1-144. doi: 10.14341/DM221S.

14. Costa F., van Klaveren D., James S., Heg D., Räber L., Feres F. et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. Lancet 2017;389:1025–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5.

15. Кореннова О.Ю., Турушева Е.А., Подольная С.П. Эффективность и переносимость фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла при лечении пациентов с артериальной гипертензией после реваскуляризации по поводу острого коронарного синдрома. Артериальная гипертензия. 2019; 25(2): 295-306

16. American Diabetes Association. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care 2020; 43 (Sup 1): S48-S65. doi: 10.2337/dc20-S005.

17. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L., Gibson C.M., Caixeta A., Eikelboom J. et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials a consensus report from the bleeding academic research consortium. Circulation. 2011;123(23):2736–2747. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.

18. Урванцева И.А., Мамедова С.И., Нохрин А.В. Проведение медицинской реабилитации пациентам с болезнями системы кровообращения после оперативного лечения. Сургут; 2016. 25с.

19. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 N 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых»

REFERENCES

1. Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, Drapkina OM, Gavrilova N.E., Eganyan R.A. et al. Cardiovascular Prevention 2017. National Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russian) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122

2. Bockeria L.A., Aronov D.M.; chleny rabochej gruppy. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. Russian clinical guidelines. CardioSomatics. 2016; 7 (3-4): 5-71 (In Russian)

3. Aronov D.M., Bubnova M.G., Barbarash O.L., Doleckij A.A, Krasnickij V.B., Lebedeva E.V. et al. Acute myocardial infarction with ST-segment elevation electrocardiogram: rehabilitation and secondary prevention. Russian journal of cardiology. 2015; 1 (117): 6–52. (In Russian) doi: 10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.

4. Aronov D.M., Bubnova M.G., Krasnitsky V.B. Rehabilitation of patients with ischemic heart disease after endovascular interventions at the post-stationary (dispensary and polyclinic) stage. Moscow; 2010. 132 p. (In Russian)

5. Margazin V. A., Koromyslova A.V., Lobov A. N., Epifanov V.A., Levin V.N., SHvedov D.M. et al. Therapeutic physical culture in diseases of the cardiovascular and respiratory systems. Margazin V. A., Koromyslova A.V., editors. Saint-Petersburg: SpetsLit; 2015. 234 p. (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. Smirnova L. E., Kotlyarov A. A., Alexandrovsky A. A., Gribanov A. N., Vankova L. V. Means and forms of therapeutic physical culture. Basic principles of load dosing in cardiac patients. Available at: https://medbe.ru/materials/kardiologicheskaya-reabilitatsiya/lechebnaya-fizkultura-v-reabilitatsii-kardiologicheskikh-bolnykh/ (In Russian)

8. Aronov D.M., Arutyunov T.P., Barbarash O.L. Rehabilitation and secondary prevention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Russian clinical guidelines. Moscow; 2014. (In Russian)

9. Womack L. Cardiac rehabilitation secondary prevention programs. Clin Sports Med 2003;22(1):135–60 doi: 10.1016/s0278-5919(02)00039-x.

10. A. T. Bykov, T. N. Malyarenko. Methodological aspect of rehabilitation in heart failure with the help of training muscular loads. Medical Journal. 2012; 4 (42): 4-12. (In Russian)

11. Mamedov M.N., Poddubskaya E.A., Kovrigina M.N., Ugurchieva Z.O., Digigova R.T. Primary prevention of diabetes mellitus: correction of early disorders of glucose metabolism in cardiology practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(1):81-87. (In Russian)

12. Druk I.V. G.I. Nechaeva Type 2 diabetes mellitus for cardiologists: a practical guide for physicians. Moscow: MIA; 2017 208p. (In Russian)

13. Dedov I.I., Shestakova M.M., Mayorova A.Yu. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2019; 22(S1): 1 -144. doi: 10.14341/DM221S (In Russian)

14. Costa F., van Klaveren D., James S., Heg D., Räber L., Feres F. et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. Lancet 2017;389:1025–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5.

15. Korennova O.Yu., Turusheva E.A., Podolnaya S.P. Efficacy and tolerability of the fixed combination of bisoprolol and perindopril in the treatment of patients with arterial hypertension after revascularization for acute coronary syndrome. Arterial hypertension. 2019; 25 (2): 295-306 (In Russian)

16. American Diabetes Association. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care 2020; 43 (Sup 1): S48-S65. doi: 10.2337/dc20-S005.

17. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L., Gibson C.M., Caixeta A., Eikelboom J. et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials a consensus report from the bleeding academic research consortium. Circulation. 2011;123(23):2736–2747. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.

18. Urvantseva I.A., Mamedova S.I., Nokhrin A.V. Medical rehabilitation for patients with diseases of the circulatory system after surgical treatment. Surgut; 2016. 25 p. (In Russian)

19. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 31.07.2020 N 788n «On approval of the Procedure for organizing medical rehabilitation of adults" (In Russian)

Для цитирования: *Кореннова О.Ю., Приходько Е.П., Юхина Ю.Е., Савченко М.В., Турушева Е.А., Подольная С.П., Друк И.В., Шукиль Л.В., Ряполова Е.А. Клинические аспекты включения пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда в программу физической медицинской реабилитации на амбулаторном этапе. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(1): 16-25. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-16-25*

To cite: *Korennova O.Yu., Prihodko E.P., Yukhina Yu.E., Savchenko M.V., Turusheva E.A., Podolnaya S.P., Druk I.V., Shukil L.V., Ryapolova E.A. Assessment of coronary artery disease patient eligibility to phase 3 cardiac rehabilitation in the outpatient settings after myocardial revascularization. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(1): 16-25. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-16-25*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-1-26-39

АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ И 10-ЛЕТНИЙ ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Статья актуализирует значимость выявления абдоминального ожирения у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда для прогнозирования клинического течения заболевания на протяжении последующих 10 лет.

Цель	Оценить связь абдоминального ожирения (АО) и показателей систолической функции миокарда левого желудочка с прогнозом пациентов в течение 10 лет после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).
Материалы и методы	Дизайн исследования основан на ретроспективном анализе десятилетнего наблюдения пациентов по данным регистра острого коронарного синдрома Кемерова 2008–2010 гг. (n = 581). У больных в течение 10 лет наблюдения после ИМ оценены конечные точки – смерть от всех причин, кардиоваскулярная смерть, повторный инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии и декомпенсации хронической сердечной недостаточности – с учетом исходного значения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и наличия АО (оценено по индексу отношения окружности талии к окружности бедер, ОТ/ОБ).
Результаты	Абдоминальное ожирение, выявленное у 392 (67,4%) пациентов, госпитализированных с ИМ, не оказывало негативного влияния на основные исходы заболевания в течение 10 лет. При этом среди пациентов с АО отмечены минимальные показатели кардиоваскулярной смерти. Стратификация пациентов по тяжести систолической дисфункции, оцененной при выписке пациентов из стационара, показала связь АО с низкой частотой кардиоваскулярной смертности у пациентов с промежуточными показателями ФВ ЛЖ. Одновременно у больных с АО и промежуточными значениями ФВ ЛЖ зарегистрирован максимальный уровень повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии.
Заключение	Выявлена высокая (67%) распространенность абдоминального типа ожирения у пациентов с ИМ, при этом АО оказывает протективное действие в отношении сердечно-сосудистой смертности у пациентов при промежуточном снижении систолической функции миокарда. Показатели индекса ОТ/ОБ имеют отдельное значение при формировании моделей 10-летнего прогноза общей и кардиоваскулярной смерти у пациентов после ИМ.

Ключевые слова	Инфаркт миокарда • Абдоминальное ожирение • Систолическая функция миокарда • Прогноз

Поступила в редакцию: *10.10.2020;* ***поступила после доработки:*** *05.11.2020;* ***принята к печати:*** *03.12.2020*

ABDOMINAL OBESITY AND TEN-YEAR PROGNOSIS OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

A.I. German, D.Yu. Sedykh, O.N. Hryachkova, V.V. Kashtalap

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Abdominal obesity in patients with previous myocardial infarction contributes to the accurate 10-year prognosis of the clinical course of the disease.

Для корреспонденции: *Дарья Юрьевна Седых, md-sedih@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002*
Corresponding author: *Daria Yu. Sedykh, md-sedih@mail.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Aim	To assess the relationship of abdominal obesity with left ventricular systolic function and to predict outcomes in patients with MI within 10 years.
Methods	581 medical records of patients enrolled in the Acute coronary Syndrome Registry between 2008 and 2010 were retrospectively reviewed for the period of 10 years. The following clinical endpoints were collected: all-cause mortality, cardiovascular mortality, recurrent myocardial infarction, stroke, hospitalization due to unstable angina and decompensated heart failure. Baseline left ventricular ejection fraction (LVEF) and the presence of abdominal obesity measured as waist-to-hip ratio were collected in all patients.
Results	Abdominal obesity was found in 392 (67.4%) patients admitted with MI. The presence of abdominal obesity did not affect main outcomes within 10 years after the indexed event. Cardiovascular mortality was the lowest among patients with abdominal obesity., an association between abdominal obesity and low cardiovascular mortality was found in patients with intermediate LVEF using the risk stratification data based on the severity of systolic dysfunction at discharge. The highest rate of recurrent hospitalization due to unstable angina was found in patients with abdominal obesity and intermediate LVEF.
Conclusion	The prevalence of abdominal obesity in MI patients was high (67%). Abdominal obesity appeared to confer protective effects on the 10-year clinical outcomes in patients with low and intermediate LVEF based on all-cause and cardiovascular mortality. The waist-to-hip ratio were significant in the generation of 10-year all-cause and cardiovascular disease mortality prediction models in patients with MI.

Keywords Myocardial infarction • Abdominal obesity • Systolic myocardial function • Prognosis

Received: *10.10.2020;* ***received in revised form:*** *05.11.2020;* ***accepted:*** *03.12.2020*

Список сокращений

АО – абдоминальное ожирение
ИМТ – индекс массы тела
ИМ – инфаркт миокарда
КШ – коронарное шунтирование
ЛЖ – левый желудочек
ОБ – окружность бедер
ОКС – острый коронарный синдром
ОТ – окружность талии
ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Интерес к связи ожирения с прогнозом пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями возник в конце 80-х гг. прошлого века, когда стала очевидной тенденция роста глобальной распространенности этого фактора кардиоваскулярного риска [1]. В большинстве крупных метаанализов ожирение рассматривали в качестве ведущего эпидемиологического предиктора неблагоприятного прогноза пациентов, ассоциирующегося с возникновением метаболических коморбидных состояний, ранней инвалидизацией и высоким уровнем смертности [2]. Однако результаты нескольких крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследований кардинально поменяли в научном сообществе существующую парадигму: были обнаружены протективные (защитные) эффекты ожирения, демонстрирующие оптимальную выживаемость и меньшее число декомпенсаций основного заболевания у пациентов со значениями индекса массы тела (ИМТ), соответствующими избыточной массе тела и ожирению I–II степеней [3]. Данное явление получило название «парадокс ожирения», экспериментальные и клинические исследования его механизмов продолжаются до настоящего времени [4]. Наибольшую актуальность оценка клинико-прогностической роли ожирения, выявленного с помощью различных учетных критериев, приобретает у пациентов с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца, в частности при инфаркте миокарда (ИМ) [5].

Проведенные на сегодняшний день международные и отечественные регистровые наблюдения при остром коронарном синдроме (ОКС) позволяют сделать вывод о характере и степени влияния общего ожирения, установленного с помощью традиционного расчета ИМТ без учета частных параметров распределения жировой клетчатки, выраженности висцеральной жировой ткани и ее функциональных характеристик [6–8]. Данных о возможных

положительных или отрицательных прогностических эффектах абдоминальной формы ожирения (АО) при ИМ недостаточно, в том числе актуальна оценка его влияния на течение постинфарктного периода в зависимости от тяжести постинфарктной систолической дисфункции.

Целью настоящего исследования стало выявление связи АО и показателей систолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) с прогнозом пациентов в течение 10 лет после перенесенного инфаркта миокарда.

Материал и методы

Исследование проведено согласно стандартам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Дизайн основан на ретроспективном анализе данных наблюдательного регистра ОКС с подъемом сегмента ST Кемерова в 2008–2010 гг. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ КПССЗ».

Критерии включения в исследование: подписанное информированное добровольное согласие пациента; возраст от 18 до 80 лет; госпитализация с установленным диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST согласно действующим критериям российского и европейского обществ кардиологов.

Не включали пациентов с ИМ, возникшим как осложнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ), а также имеющих низкую ожидаемую продолжительность жизни (до одного года) ввиду наличия коморбидной патологии в терминальной стадии, нестабильно протекающей сопутствующей соматической патологии или активных инфекционных процессов; а также лиц, отказавшихся подписать информированное добровольное согласие на участие в наблюдении.

Таким образом, в исследование отобран 581 пациент, который был разделен по индексу отношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) (в норме не более 0,9 для мужчин и 0,85 у женщин) на две группы: с наличием АО – 392 (67,4%) пациента, без такового – 189 (32,6%) больных. Обращает внимание достаточно высокая распространенность у пациентов с ИМ абдоминальной формы ожирения, оцененной с помощью индекса ОТ/ОБ, отличная от частоты общего ожирения по ИМТ, что связано с половым составом основной группы больных, представленной преимущественно женщинами, склонными к АО даже в случае отсутствия формальных критериев ожирения по ИМТ [9]. Кроме того, необходимо отметить преобладание при АО больных сердечной недостаточностью, сахарным диабетом 2-го типа, злоупотребляющих курением, артериальной гипертонией в анамнезе, которые на момент возникновения ИМ реже подвергались КШ без выписки из стационара. Подробная клиническая характеристика пациентов исследования, в том числе в зависимости от наличия АО, на госпитальном этапе представлена в табл. 1 и 2.

Выполнен анализ конечных точек в течение 10 лет после ИМ: смерти от всех причин, кардиоваскулярные смерти, повторные нефатальные ИМ, острые нарушения мозгового кровообращения, нестабильные стенокардии, декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН). Отдаленные исходы фиксировали с использованием медицинского портала учреждения, амбулаторной документации, выписных эпикризов, направлений на патологоанатомическое исследование, а также результатов телефонных контактов с пациентами и/или их родственниками. Стоит отметить, что на протяжении 10 лет от начала ИМ среди пациентов выявлена следующая приверженность терапии: в первый год двойную антитромбоцитарную терапию получали 511 (88%) больных ОКС, далее монотерапию ацетилсалициловой кислотой – 473 (81,4%), β-адреноблокаторы – 449 (77,3%), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – 383 (65,9%), статины – 434 (74,7%) пациента.

При поступлении в стационар с ИМ у всех больных с использованием методики эхокардиографии на аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard, США) оценена фракция выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону. Исследование проводили пациентам в положении лежа на левом боку из апикального и парастернального доступов в двух-, четырех- и пятикамерной позициях с применением аннулярного датчика с частотой 2,5 МГц. В зависимости от постинфарктной систолической дисфункции миокарда выполнено подразделение 581 пациента на больных с сохранной ФВ ЛЖ (50% и более) – 281 человек, с промежуточной ФВ ЛЖ (41–49%) – 212, со сниженной ФВ ЛЖ (40% и менее) – 88. Завершающим этапом стало определение прогностической роли АО у пациентов с ИМ в течение 10 лет наблюдения в зависимости от тяжести систолической дисфункции в каждой группе.

Статистический анализ

Все данные настоящего исследования исходно занесены в сводные электронные таблицы в программе Microsoft Excel 7.0, статистическая обработка выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Качественные показатели представлены в виде абсолютных значений (n) и доли в процентах (%). Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для непрерывных величин, отличных от нормального распределения, приведены медианы (Me) и межквартильный размах –

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда (n = 581)
Table 1. Clinical and demographic data of patients with myocardial infarction (n = 581)

Показатель / Parameter		Абсолютные значения / Absolute values, n	Относительные значения / Relative values, %
Мужчины / Men		408	70,2
Возраст, лет, Me (Q25; Q75) / Age, years, Me (Q25; Q75)		60	(54; 68)
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis		114	19,6
Стенокардия / Angina pectoris		284	48,9
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure		173	29,8
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation		46	7,9
Перенесенные ЧКВ / Prior PCI		20	3,4
Перенесенные КШ / Prior CABG		7	1,2
Острое нарушение мозгового кровообращения / Stroke		39	6,7
Мультифокальный атеросклероз / Polyvascular disease		22	3,8
Ожирение по ИМТ / Obesity based on BMI		211	36
Абдоминальное ожирение / Abdominal obesity		392	67,4
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus		141	24,3
Курение / Smoking		418	71,9
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension		483	82,1
Кардиальная наследственность / Family history of CVD		181	31,2
Инфаркт миокарда по Killip / Myocardial infarction (Killip classification)	I	469	80,7
	II	68	11,7
	III	30	5,2
	IV	14	2,4
Тип инфаркта миокарда / Type of myocardial infarct	Q-образующий / STEMI	505	86,9
	Q-необразующий / NSTEMI	76	13,1
Локализация инфаркта миокарда / Localization of myocardial infarction	передний / anterior	268	46,1
	задний / posterior	292	50,3
	циркулярный / circumferential	21	3,6
Фракция выброса левого желудочка, Me (Q25; Q75) / Left ventricular ejection fraction, Me (Q25; Q75)		49	(44; 55)
Тромболитическая терапия / Thrombolytic therapy		101	17,4
Коронароангиография / Coronary angiography		526	90,5
Чистые коронарные артерии / Normal coronary arteries		8	1,5
Многососудистое поражение коронарных артерий / Multivessel coronary artery disease		309	53,2
ЧКВ / PCI		436	84,2
Стент с лекарственным покрытием / Drug-eluting stent		75	12,9
Неуспешное ЧКВ / Unsuccessful PCI		21	3,6
КШ без выписки из стационара / CABG without discharge from the hospital		17	2,9

Примечание: *ИМТ – индекс массы тела; КШ – коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.*
Note: *BMI – body mass index; CABG – coronary artery bypass grafting; PCI – percutaneous coronary intervention; CVD – cardiovascular disease.*

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от абдоминального ожирения на стационарном этапе (n = 581)
Table 2. Clinical characteristics of MI patients depending on the presence of abdominal obesity in the in-hospital period (n = 581)

Показатель / Parameter	Пациенты без АО / Patients without AO (n = 189)		Пациенты с АО / Patients with AO (n = 392)		p
	n	%	n	%	
Мужчины / Men	148	78,3	260	66,3	0,003
Женщины / Women	41	21,7	132	33,7	
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure	36	19,1	137	35,0	0,001
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus	29	15,3	112	28,6	0,001
Курение / Smoking	97	51,3	157	40,1	0,010
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	143	75,7	340	86,7	0,001
КШ без выписки из стационара / CABG without discharge from the hospital	10 (n = 166)	6,0	7 (n = 352)	2,0	0,032

Примечание: *АО – абдоминальное ожирение; КШ – коронарное шунтирование.*
Note: *AO – abdominal obesity; CABG – coronary artery bypass grafting.*

25-й и 75-й процентили (Q25; Q75), при нормальном распределении показана средняя арифметическая со стандартным отклонением (M±SD). Различия количественных показателей групп оценивали по критерию Манна – Уитни. При оценке качественных различий строили таблицы сопряженности с последующим применением критерия χ2 Пирсона. Для корреляционного анализа использовали коэффициент линейной корреляции Спирмена. Построение бинарной логистической модели предикторов неблагоприятного прогноза выполнено с помощью модуля Binary logistic regression с применением метода пошагового включения на основе максимального правдоподобия Forward LR. Различия в сравниваемых группах считали достоверными при уровне статистической значимости $p<0,05$.

Результаты

За десятилетний период наблюдения после ИМ смерть от любых причин зарегистрирована из общей выборки в 581 пациент у 157 (27%) человек, с включением 51 (8,8%) случая госпитальной летальности. Среди выживших 530 пациентов после выписки и с исключением 17 пациентов, умерших от онкопатологии, у 89 (17,3%) из 513 больных зафиксирована смерть от сердечно-сосудистых заболеваний в течение всего периода наблюдения. Повторные госпитализации в течение 10-летнего постинфарктного периода у 68 (13,3%) пациентов обусловлены повторным нефатальным ИМ, у 166 (32,3%) – нестабильной стенокардией, у 26 (5,0%) больных – ХСН, у 49 (9,5%) – острым нарушением мозгового кровообращения.

При сравнении исходов в группах с АО и без него выявлено, что частота сердечно-сосудистой смерти в течение 10 лет наблюдения у больных с АО была значимо ниже, чем у пациентов без АО (табл. 3). Однако на частоту повторных госпитализаций с нефатальным ИМ, нестабильной стенокардией, ХСН, острым нарушением мозгового кровообращения, а также общую смертность АО не влияло.

Кардиальная смерть статистически значимо преобладала у пациентов женского пола после перенесенного ИМ с АО (57,7%) по сравнению с мужчинами (42,3%) ($p = 0,004$). Женщины с АО и ИМ были достоверно старше: медиана в 69 (63; 73) лет против медианы в 63 (56; 72) года у мужчин ($p = 0,045$). Кроме того, у данной категории больных чаще отмечены сердечная недостаточность по Killip выше II класса (36,7 против 9,1%, $p = 0,028$), сахарный диабет 2-го типа (63,3 против 31,8%, $p = 0,048$), снижение скорости клубочковой фильтрации (59,9±17,9 против 72,2±17,5 мл/мин/1,73 м^2, $p = 0,020$).

При сравнении групп с наличием ожирения и без него в зависимости от ФВ ЛЖ по конечным точкам не выявлено различий исходов при сохранной и сниженной ФВ ЛЖ (табл. 4). При промежуточной ФВ ЛЖ у пациентов с АО значимо чаще возникали госпитализации с нестабильной стенокардией, реже – кардиоваскулярные смерти.

В группах пациентов в зависимости от наличия АО выявлены различия общей и кардиоваскулярной смертностей при разных ФВ ЛЖ, максимальные показатели которых достигнуты при уменьшении сократительной способности миокарда ниже 40% (табл. 5). Также отмечено, что при данном типе снижения ФВ ЛЖ в группе АО регистрировалось наибольшее число госпитализаций с декомпенсацией ХСН.

Для определения значимости клинико-анамнестических факторов риска и формирования модели летальности в течение 10 лет после ИМ выделены группы: I (n = 157) – пациенты со смертельными исходами от всех причин, IB (n = 89) – пациенты, у которых смерть наступила от кардиоваскулярных причин, II (n = 424) – выжившие пациенты (табл. 6).

Сравнительный анализ выполнен среди пациентов группы общей смертности (I) и группы смерти от кардиоваскулярных причин (IB) с группой больных, не имеющих летального исхода (II). Пациенты I и IB групп по сравнению с группой II были старше, чаще мужского пола, с менее отягощенной

Таблица 3. 10-летние исходы у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от абдоминального ожирения (АО)
Table 3. 10-year outcomes in patients with myocardial infarction depending on the presence of abdominal obesity (AO)

Событие / Event	Пациенты с АО / Patients with AO	Пациенты без АО / Patients without AO	p
Смерть от всех причин / All-cause mortality, n (%)	98 (25,0) (n = 392)	59 (31,22) (n = 189)	0,114 (n = 581)
Кардиоваскулярная смерть / Cardiovascular mortality, n (%)	52 (15,03) (n = 346)	37 (22,16) (n = 167)	0,046 (n = 513)
Повторные нефатальные инфаркты миокарда / Recurrent non-fatal myocardial infarction, n (%)	51 (14,29) (n = 357)	17 (9,83) (n = 173)	0,150 (n = 530)
Острые нарушения мозгового кровообращения / Strokes, n (%)	35 (9,8) (n = 357)	14 (8,09) (n = 173)	0,524 (n = 530)
Нестабильные стенокардии / Unstable angina, n (%)	117 (32,77) (n = 357)	49 (28,32) (n = 173)	0,300 (n = 530)
Декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Decompensated chronic heart failure, n (%)	19 (5,32) (n = 357)	7 (4,05) (n = 173)	0,672 (n = 530)

Таблица 4. Межгрупповые различия 10-летних конечных точек в зависимости от исходной систолической функции миокарда при абдоминальном ожирении и без него на момент инфаркта миокарда
Table 4. 10-year clinical outcomes depending on the baseline systolic myocardial function in patients with and without abdominal obesity at admission for MI

Событие / Event	Группа пациентов с ФВ <40% / Group of patients with EF <40%				p
	с АО / with AO		без АО / without AO		
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин / Death from all causes	29 (n = 62)	46,8	50 (n = 26)	65,4	0,174
Кардиоваскулярная смерть / Cardiovascular death	13 (n = 46)	28,3	8 (n = 17)	47,1	0,229
Повторные нефатальные инфаркты миокарда / Recurrent non-fatal myocardial infarction	5	10,4	1	5,6	1,0
Нестабильные стенокардии / Unstable angina	14	29,2	3	16,7	0,361
Декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Decompensated chronic heart failure	9	18,8	2	11,1	0,713
Острые нарушения мозгового кровообращения / Stroke	4	8,3	0	0	0,568
Событие / Event	**Группа пациентов с ФВ 40–49% / Group of patients with EF 40–49%**				**p**
	с АО / with AO		**без АО / without AO**		
	n	**%**	**n**	**%**	
Смерть от всех причин / Death from all causes	41 (n = 141)	29,1	25 (n = 71)	35,2	0,363
Кардиоваскулярная смерть / Cardiovascular death	20 (n = 120)	16,7	19 (n = 65)	29,2	0,046
Повторные нефатальные инфаркты миокарда / Recurrent non-fatal myocardial infarction	20	15,8	8	12,1	0,643
Нестабильные стенокардии / Unstable angina	46	36,2	14	21,2	0,033
Декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Decompensated chronic heart failure	6	4,7	2	3	0,718
Острые нарушения мозгового кровообращения / Stroke	14	11	6	9,1	0,866
Событие / Event	**Группа пациентов с ФВ ≥50% / Group of patients with EF ≥50%**				**p**
	с АО / with AO		**без АО / without AO**		
	n	**%**	**n**	**%**	
Смерть от всех причин / Death from all causes	28 (n = 189)	14,8	17 (n = 92)	18,5	0,432
Кардиоваскулярная смерть / Cardiovascular death	19 (n = 180)	10,6	10 (n = 85)	11,8	0,769
Повторные нефатальные инфаркты миокарда / Recurrent non-fatal myocardial infarction	26	14,3	8	8,9	0,298
Нестабильные стенокардии / Unstable angina	57	31,3	32	35,9	0,445
Декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Decompensated chronic heart failure	4	2,2	3	3,4	0,687
Острые нарушения мозгового кровообращения / Stroke	17	9,3	8	8,9	0,897

Примечание: *АО – абдоминальное ожирение; ФВ – фракция выброса.*
Note: *AO – abdominal obesity; EF – ejection fraction.*

Таблица 5. Внутригрупповые различия 10-летних конечных точек в зависимости от исходной систолической функции миокарда при абдоминальном ожирении и без него на момент инфаркта миокарда
Table 5. 10-year clinical outcomes depending on the baseline systolic myocardial function in patients with and without abdominal obesity at admission for MI

Событие / Even	Пациенты с АО / Patients with AO						p
	ФВ / EF <40%		ФВ / EF 40–49%		ФВ / EF ≥50%		
	n	%	n	%	n	%	
Смерть от всех причин / Death from all causes	29 (n = 62)	46,8	41 (n = 141)	29,1	28 (n = 189)	14,8	0,001
Кардиоваскулярная смерть / Cardiovascular death	13 (n = 46)	28,3	20 (n = 120)	16,7	19 (n = 180)	10,6	0,009
Декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Decompensated chronic heart failure	9	18,8	6	4,7	4	2,2	0,001
Событие / Event	**Пациенты без АО / Patients without AO**						**p**
	ФВ / EF <40%		**ФВ / EF 40–49%**		**ФВ / EF ≥50%**		
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Смерть от всех причин / Death from all causes	17 (n = 26)	65,4	25 (n = 71)	35,2	17 (n = 92)	18,5	0,001
Кардиоваскулярная смерть / Cardiovascular death	8 (n = 17)	47,1	19 (n = 65)	29,2	10 (n = 85)	11,8	0,001

Примечание: *АО – абдоминальное ожирение; ФВ – фракция выброса.*
Note: *AO – abdominal obesity; EF – ejection fraction.*

сердечно-сосудистой наследственностью, чаще имели в анамнезе клинику стенокардии, перенесенный ИМ, ХСН, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет 2-го типа, осложненный СН по Killip ИМ, циркулярную локализацию ИМ со снижением показателя ФВ ЛЖ. При этом данных пациентов значительно реже направляли на коронароангиографию, ЧКВ; больные имели более

Таблица 6. Факторы риска смерти в течение 10 лет после инфаркта миокарда
Table 6. Risk factors of death within 10 years after myocardial infarction

Показатель / Parameter	Пациенты, умершие от всех причин / Patients dying of all causes (n = 157)	Пациенты, умершие кардиоваскулярной смертью / Patients with cardiovascular death (n = 89)	Выжившие пациенты / Surviving patients (n = 424)	$p_{I–II}$	$p_{IB–II}$
	I	IB	II		
Мужчины / Men, n (%)	66 (42,0)	40 (44,9)	107 (25,2)	0,046	0,001
Возраст, лет, Me (Q25; Q75) / Age, years, Me (Q25; Q75)	67 (60; 73)	68 (61; 73)	57 (52; 63)	0,001	0,001
ОТ/ОБ, M±SD / WC/TC, M±SD	0,92±0,10	0,91±0,11	0,95±0,11	0,001	0,002
Курение / Smoking, n (%)	97 (61,8)	59 (66,3)	321 (75,7)	0,006	0,065
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	66 (42,0)	40 (44,9)	75 (17,7)	0,001	0,001
Кардиальная наследственность / Family history of CVD, n (%)	31 (19,8)	20 (22,5)	150 (35,4)	0,001	0,019
Мультифокальный атеросклероз / Polyvascular disease, n (%)	10 (6,4)	6 (6,7)	12 (2,8)	0,047	0,132
Острое нарушение мозгового кровообращения / Stroke, n (%)	22 (14,0)	15 (16,9)	17 (4,0)	0,001	0,001
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation, n (%)	20 (12,7)	10 (11,2)	26 (6,1)	0,008	0,087
Стенокардия / Angina pectoris, n (%)	103 (65,6)	59 (66,3)	181 (42,7)	0,001	0,001
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis, n (%)	53 (33,8)	30 (33,7)	61 (14,4)	0,001	0,001
Перенесенная реваскуляризация миокарда (ЧКВ и КШ) / Prior myocardial revascularization (PCI and CABG), n (%)	6 (3,8)	4 (4,5)	21 (5,0)	0,565	0,050
ХСН / CHF, n (%)	71 (45,2)	43 (48,3)	102 (24,1)	0,001	0,001
ИМ, осложненный по Killip II и выше / MI, Killip class ≥II, n (%)	68 (43,3)	26 (29,2)	44 (10,4)	0,001	0,001
ФВ ЛЖ, Me (Q25; Q75) / LVEF, Me (Q25; Q75)	45 (36; 50)	46 (40; 51)	50 (45; 57)	0,001	0,001
Q-образующий ИМ / STEMI, n (%)	149 (94,9)	82 (92,1)	356 (84,0)	0,001	0,069
Циркулярный ИМ / Circumferential MI, n (%)	16 (10,2)	7 (7,9)	5 (1,2)	0,001	0,001
Коронароангиография / Coronary angiography, n (%)	117 (74,5)	68 (76,4)	409 (96,5)	0,001	0,001
ЧКВ / PCI, n (%)	84 (73,7)	53 (80,3)	352 (87,1)	0,001	0,001
Стент с лекарственным покрытием / Drug-eluting stent, n (%)	12 (16,0)	1 (12,5)	63 (18,5)	0,022	0,001
КШ без выписки из стационара / Coronary artery bypass grafting without discharge from the hospital, n (%)	0 (0)	0 (0)	17 (4,2)	0,011	0,055
Аспирин в течение 10 лет от начала ИМ / Aspirin therapy within 10 years after MI, n (%)	145 (92,4)	85 (95,5)	416 (98,1)	0,001	0,050
Двойная антитромбоцитарная терапия в течение года после ИМ / Double antiplatelet therapy within 1 year after MI, n (%)	130 (82,8)	79 (88,8)	381 (89,9)	0,020	0,758
β-адреноблокаторы в течение 10 лет от начала ИМ / β-adrenergic blockers within 10 years after MI, n (%)	132 (84,1)	85 (95,5)	416 (98,1)	0,001	0,050
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в течение 10 лет от начала ИМ / Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors within 10 years after MI, n (%)	108 (68,8)	73 (82,0)	378 (89,2)	0,001	0,061

Примечание: *ИМ – инфаркт миокарда; КШ – коронарное шунтирование; ОБ – окружность бедер; ОТ – окружность талии; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.*
Note: *CABG – coronary artery bypass grafting; CHF – chronic heart failure; LVEF – left ventricular ejection fraction; MI – myocardial infarction; PCI – percutaneous coronary intervention; TC – thigh circumference; WC – waist circumference.*

низкие значения индекса ОТ/ОБ, а также меньшее число имплантированных стентов с лекарственным покрытием. Отличительная особенность пациентов I группы от выживших больных заключалась в меньшем числе курильщиков, большей распространенности в анамнезе мультифокального атеросклероза, фибрилляции предсердий, индексном ИМ по типу Q-образующего, отсутствии выполнения операций КШ и низкой приверженности терапии.

Для выявления статистически значимых предикторов смерти от любых причин и предикторов смерти от кардиоваскулярных событий выполнен логистический регрессионный анализ по Коксу (табл. 7).

На заключительном этапе в прогностическую модель смерти от всех причин вошли следующие факторы: возраст пациентов более 60 лет, индекс ОТ/ОБ ≤1,03, ФВ ЛЖ ≤48%, скорость клубочковой фильтрации ≤69 мл/мин/1,73м^2, выявление многососудистого поражения коронарных артерий, перенесенный в прошлом ИМ, сопутствующий сахарный диабет 2-го типа и осложнение острой СН текущего ИМ по классификации Killip ≥II. В прогностическую модель риска кардиоваскулярной смерти вошли факторы: перенесенный в анамнезе ИМ, возраст больных более 62 лет, индекс ОТ/ОБ ≤1,01, течение индексного ИМ с острой СН по Killip ≥II, сопутствующий сахарный диабет 2-го типа, ФВ ЛЖ ≤48%.

Обсуждение

Настоящая работа показала высокую частоту абдоминального ожирения у пациентов с ИМ – более 67%. Анализ распространенности АО в литературе в основном представлен в рамках исследований, посвященных проблемам метаболического синдрома с использованием различных диагностических критериев: Международной федерации диабета (IDF) 2005 г., Национальной образовательной программы США по холестерину (NCEP ATP III) 2004 г., Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2009 г., что объясняет различную частоту АО у авторов. С нашим данными согласуется результат двухлетнего скрининга новосибирской популяции численностью 9 360 человек (4 268 мужчин, 45,6%, и 5 094 женщины, 54,4%), который показал распространенность АО 43% по диагностической системе NCEP ATP III и 67% по IDF. Когортный анализ эпидемиологического исследования тюменских авторов продемонстрировал частоту АО 42,6% [10, 11]. Крупное эпидемиологическое исследование «ЭССЕ-РФ» также показало, что около четверти мужчин и трети женщин в России имеют АО независимо от общего ожирения по ИМТ (p<0,001), при этом по данным публикации С.А. Шальновой и соавт. выявлено, что АО не только превалирует среди мужчин (44,3 против 24,2%), но с увеличением возраста достигает максимума

Таблица 7. Предикторы общей и кардиоваскулярной смерти пациентов с инфарктом миокарда в течение 10 лет
Table 7. Predictors of the 10-year all-cause and cardiovascular mortality in patients with myocardial infarction

Предикторы смерти от любых причин / Predictors of all-cause mortality					
Показатель / Parameter	**b**	**SE**	**p**	**Относительный риск / Relative risk**	**95% доверительный интервал / 95% confidence interval**
Возраст более 60 лет / Age over 60	0,70	0,21	0,001	2,01	1,32–3,05
Многососудистое поражение коронарных артерий / Multivessel coronary artery disease	0,55	0,23	0,018	1,74	1,10–2,75
ФВ ЛЖ ≤48 % / LVEF ≤ 48%	0,69	0,22	0,001	2,0	1,31–3,05
ОТ/ОБ ≤1,03 / WC/TC ≤1.03	0,89	0,34	0,009	2,44	1,25–4,73
ИМ в анамнезе / Prior MI	0,54	0,21	0,011	1,71	1,13–2,59
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes	0,63	0,21	0,002	1,88	1,26–2,81
СКФ ≤69 мл/мин/1,73 м^2 / GFR ≤69 ml/min/1.73 m^2	0,58	0,21	0,0057	1,78	1,18–2,68
ИМ, осложненный по Killip ≥II / MI, Killip class ≥II	1,06	0,21	0,001	2,89	1,92–4,35
Предикторы кардиоваскулярной смерти / Predictors of cardiovascular mortality					
Показатель / Parameter	**b**	**SE**	**p**	**Относительный риск / Relative risk**	**95% доверительный интервал / 95% confidence interval**
ИМ в прошлом / Prior MI	0,59	0,23	0,011	1,81	1,15–2,86
Возраст более 62 лет / Age over 62	1,26	0,24	0,001	3,53	2,21–5,64
ОТ/ОБ ≤1,01 / WC/TC≤1.01	0,98	0,33	0,003	2,67	1,41–5,04
ИМ, осложненный по Killip ≥II / MI, Killip class ≥II	0,76	0,24	0,002	2,14	1,33–3,43
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes	1,0	0,22	0,001	2,71	1,76–4,16
ФВ ЛЖ ≤48 % / LVEF ≤48%	0,72	0,23	0,002	2,05	1,30–3,22

Примечание: *ИМ – инфаркт миокарда; ОБ – окружность бедер; ОТ – окружность талии; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.*
Note: *GFR – glomerular filtration rate; LVEF – left ventricular ejection fraction; MI – myocardial infarction; TC – thigh circumference; WC – waist circumference.*

распространенности (64,6%) [12, 13]. Имеются данные, указывающие на высокую частоту АО среди сельских жителей. Так, в Краснодарском крае среди 700 человек (57,2% женщин и 42,8% мужчин, средний возраст 49,11±16,57 года) АО зарегистрировано у 70,1% обследованных: 77,3% женщин и 60,5% мужчин (p = 0,0001). В нашем исследовании подобная закономерность не прослеживалась ввиду большинства включенных пациентов, проживающих в городской черте [14]. Ретроспективные исследования из Саудовской Аравии, Ирана, Ирака и Индии также указывают на значительную распространенность АО – от 41,1 до 83,6% [15]. Парадоксально, но при высокой доле общего ожирения по ИМТ в США начиная с 1988 г. основные цифры частоты АО у мужчин и женщин европеоидной расы не превышают 27,1/43,2%, у негроидной расы – 20,2/56%, у лиц латиноамериканского происхождения – 21,4/55,4% [16]. Минимальную частоту АО представляют китайские исследования, где среди 441 306 обследованных АО встречалось только у 29,1% (28,6% мужчин и 29,6% женщин) [17].

Проспективное 20-летнее исследование из Франции показало, что АО не повышает риск общей и кардиоваскулярной смертности при сравнении с другой коморбидной патологией [18]. Нами получены результаты, которые свидетельствуют о протективном эффекте АО в отношении сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ИМ, особенно при промежуточном снижении систолической функции ЛЖ. Следует отметить, что в большинстве ранее опубликованных работ у пациентов с ИМ оценивали прогностическую роль ожирения с помощью ИМТ [19–21]. В то же время методика расчета ОТ/ОБ, согласно исследованию T. Coutinho, наиболее информативна в отношении висцеральной формы ожирения, а не подкожного отражения жировой ткани [22]. Согласно данным корейского регистра ОКС с элевацией сегмента ST, наиболее высокая частота неблагоприятных ишемических событий выявлена у пациентов, исходно не имевших избыточной массы тела или ожирения. При этом факторами риска общей смертности выступили возраст более 60 лет, тяжелая острая сердечная недостаточность при поступлении с ИМ и снижение ФВ ЛЖ [23, 24]. В исследовании данных пятилетнего наблюдательного регистра пациентов с ишемической болезнью сердца после ЧКВ L. Gruberg и соавт. определено, что наиболее высокие значения ОТ, присущие АО, ассоциированы с незначительным риском развития нефатального ИМ, что согласуется с представленными нами результатами [25].

Возможные протективные эффекты ожирения, согласно метаанализу 36 исследований A. Sharma и соавт., могут объясняться высокой приверженностью пациентов назначенной терапии вследствие большей мотивации достижения целей лечения [26]. Согласно теории W.Y. Kang и коллег, протективная роль ожирения также может быть обусловлена отсутствием тяжелого патологического ремоделирования миокарда у части больных в постинфарктном периоде, что проявляется более низкими концентрациями натрийуретических пептидов крови в сравнении с пациентами без ожирения (846 против 1 863 пг/мл, p<0,001) [27]. Другие авторы рассматривают более молодой возраст и невысокую частоту женского пола среди пациентов с ИМ и ожирением в качестве ведущих причин парадокса ожирения [28]. В нашем исследовании протективными факторами в отношении отдаленного прогноза ИМ можно отметить мужской пол, меньшую частоту АГ, мультифокального атеросклероза и многососудистого поражения коронарных артерий, меньшее количество курящих пациентов и случаев переднего ИМ среди больных с ИМ и АО; однако этим же пациентам реже проводили ЧКВ и КШ в госпитальном периоде лечения, что характеризуется потенциально негативным влиянием на прогноз. Тем не менее результирующая тенденция отдаленного прогностического эффекта АО при ИМ, полученная в настоящем исследовании в отношении кардиоваскулярной смертности, скорее положительная, особенно при промежуточном снижении систолической функции миокарда.

В исследованиях L. Mehta с коллегами и D.B. Diercks и соавт. не выявлено различий в выживаемости пациентов в постгоспитальном периоде ИМ в зависимости от наличия ожирения [29, 30] По данным регистра Gulf RACE-2 (ОКС) продемонстрировано, что больные с нормальной массой тела и высоким показателем ОТ имели максимальный уровень внутрибольничной летальности, а в дальнейшем прогноз этих пациентов был хуже, чем у больных без АО. Анализ базы данных ОКС RENACI в Испании, содержащей информацию о 824 пациентах, продемонстрировал, что максимальный вклад в развитие неблагоприятного прогноза заболевания вносит сопутствующая коморбидность: сахарный диабет 2-го типа, длительный анамнез стенокардии, высокий класс острой СН при поступлении с ИМ [31]. A. Mosterd и соавт. изучили прогноз более 5 000 пациентов с ИМ, осложненным острой СН, выявив оптимальную выживаемость у пациентов с ИМ, избытком веса и СН [32].

В отношении отдаленного прогноза у пациентов с ОКС, согласно исследованию MERLIN-TIMI 36, частота повторного нефатального ИМ и кардиоваскулярной смерти в зависимости от наличия ожирения не различалась [33]. По данным A. Romero-Corral и коллег, у пациентов с ИБС при ожирении риск общей и сердечно-сосудистой смертностей в течение 3,8 года был ниже по сравнению с таковым у пациентов с нормальной и недостаточной массой тела [34].

Значительный вклад в изучение прогноза ОКС при висцеральном ожирении (абдоминальном или эпикардиальном) внесла отечественная школа кардиологов под руководством Г.А. Чумаковой, которая показала, что у пациентов с ИМ и разной степенью избытка массы тела имеется протективный парадокс ожирения только при отсутствии патологического эпикардиального накопления висцерального жира [35]. Л.В. Квиткова и соавт. показали отрицательный эффект ОТ в отношении ухудшения метаболических показателей углеводного обмена (тощаковая гликемия, дислипидемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность) [36].

Систолическая дисфункция миокарда у пациентов с ИМ сопровождается неблагоприятным ранним и отдаленным исходом заболевания. В нашей работе АО при ИМ ассоциировалось с меньшей частотой общей и кардиоваскулярной смерти в течение 10 лет в сравнении с больными без АО. В исследованиях MAGIC и R.M. Morris и коллег также показано, что наличие ожирения сопровождается снижением показателей смертности, но не зависит от величины ФВ ЛЖ, что авторы связали с возможным ослаблением катаболической сердечной кахексии, снижением гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и вегетативного отдела симпатической нервной системы при ожирении [37, 38]. Согласно публикации О.М. Драпкиной и Р.Н. Шепель, исследования авторов T.B. Horwich, J.P. Curtis и A. Oreopoulos продемонстрировали схожие проявления парадокса ожирения при низкой ФВ ЛЖ, на что указывала оптимальная выживаемость больных с умеренным ожирением при дальнейшем прогрессировании ХСН, а также низкие показатели общей и кардиоваскулярной смерти в группе больных с избыточной массой тела и ожирением [28]. Тем не менее не все результаты клинических исследований подтверждают протективную роль ожирения в отношении снижения частоты летальных исходов у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией [39, 40]. Это, несомненно, требует продолжения проспективных исследований и унификации подходов к оценке феномена ожирения.

Заключение

Выявлена высокая распространенность абдоминального типа ожирения у пациентов с инфарктом миокарда (67%), при этом АО играет протективную роль в отношении показателя сердечно-сосудистой смертности у пациентов с промежуточными значениями фракции выброса левого желудочка. Показатели индекса ОТ/ОБ имеют отдельное значение при формировании моделей 10-летнего прогноза общей и кардиоваскулярной смерти у пациентов после инфаркта миокарда.

Информация об авторах

Герман Альбина Ильгизяровна, врач-кардиолог консультативно-диагностического отделения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6276-1698

Седых Дарья Юрьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7058-2008

Хрячкова Оксана Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6620-5960

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Author Information Form

German Albina I., M.D., a cardiologist at the Department of Consultation and Diagnosis, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6276-1698

Sedykh Daria Yu., Ph.D., a researcher at the Laboratory of Circulatory Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7058-2008

Hryachkova Oksana N., Ph.D., a research assistant at the Laboratory of Fundamental Aspects of Atherosclerosis, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6620-5960;

Kashtalap Vasily V., M.D., Ph.D., Head of the Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Вклад авторов в статью

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

KVV – contribution to the design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization — WHO (2017) Obesity and overweight. Controlling the global obesity epidemic. (Electronic resource). URL: http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en (access date: 13.05.2020).

2. Després J. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease: An Update. Circulation. 2012; 126: 1301-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.

3. Coutinho T., Goel K., Correa de Sa. D., Kragelund C., Kanaya A.M., Zeller M., Park J.S., Kober L., Torp-Pedersen C., Cottin Y., Lorgis L., Lee S.H., Kim Y.J., Thomas R., Roger V.L., Somers V.K., Lopez-Jimenez F. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 1877-86. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.058.

4. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Bautista L., Franzosi M.G., Commerford P., Lang C.C., Rumboldt Z., Onen C.L., Lisheng L., Tanomsup S., Wangai P. Jr., Razak F., Sharma A.M., Anand S.S.; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet. 2005; 366: 1640-9. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67663-5.

5. Domanski M., Jablonski K., Rice M., Fowler S.E., Braunwald E.; PEACE Investigators. Obesity and cardiovascular events in patients with established coronary disease. European Heart Journal. 2006. 27(12): 1416-1422. doi: 10.1093/eurheartj/ehl022.

6. Mathieu P., Poirier P., Pibarot P. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. Hypertension. 2009; 53: 577-84. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110320.

7. Sun K., Kusminski C., Scherer P. Adipose tissue remodeling and obesity. J Clin Invest. 2011; 121(6): 2094-101. doi: 10.1172/JCI45887.

8. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. Российский кардиологический журнал. 2012; 4(17): 93-9.

9. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Под ред. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. С-Петербург; 2017.

10. Симонова Г. И., Мустафина С. В., Печенкина Е. А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. Бюллетень СО РАМН 2011; 31 (5): 100-6.

11. Каюмова М.М., Гакова Е.И., Горбунова Т.Ю., Акимов М.Ю. Распространенность абдоминального ожирения у мужчин открытой городской популяции. Сибирский научный медицинский журнал. 2018; 38(6): 118-123.

12. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013; 6: 25-34.

13. Евдокимова А.А., Мамедов М.Н, Шальнова С.А., Деев А.Д., Токарева З.Н., Еганян Р.А., Оганов Р.Г. Оценка распространенности факторов риска в случайной городской выборке мужчин и женщин. Профилактическая медицина. 2010; (2): 3–8.

14. Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., Ерина А.М., Шавшин Д.А., Могучая Е.В., Колесова Е.П., Бояринова М.А., Морошкина Н.В., Яковлева О.И., Солнцев В.Н., Конради А.О., Шляхто Е.В.. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Российский кардиологический журнал. 2012; (2): 55-62.

15. Joulaei H., Maharlouei N., Lankarani K., Razzaghi A., Akbari M. Narrative review of women's health in Iran: challenges and successes. Int J Equity Health. 2016; 15: 25. doi: 10.1186/s12939-016-0316-x.

16. Garvey W.T., Garber A.J., Mechanick J.I., Bray G.A., Dagogo-Jack S., Einhorn D., Grunberger G., Handelsman Y., Hennekens C.H., Hurley D.L., McGill J., Palumbo P., Umpierrez G.; The Aace Obesity Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. Endocr Pract. 2014 Sep;20(9):977-89. doi: 10.4158/EP14280.PS.

17. Kim S.K., Kim H.J., Hur K.Y., Choi S.H., Ahn C.W., Lim S.K., Kim K.R., Lee H.C., Huh K.B., Cha B.S. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. Am J Clin Nutr. 2004; 79: 593–599. doi: 10.1093/ajcn/79.4.593.

18. Empana J.P., Duciemetiere P., Balkau B., Jouven X. Contribution of the metabolic syndrome to sudden death risk in asymptomatic men: the Paris Prospective Study I. Eur. Heart J. 2007; 28: 1149– 1154. doi: 10.1093/eurheartj/ehm063.

19. Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр «РЕКОРД-3». Российский кардиологический журнал. 2018; (3): 23-30. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-23-30.

20. Герман А.И., Федорова Н.В., Печерина Т.Б., Чернобай А.Г., Груздева О.В., Каретникова В.Н., Кашталап В.В.. Влияние ожирения на клиническое течение инфаркта миокарда. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 1(II): 70–75.

21. Chung S.C., Gedeborg R., Nicholas O. James S., Jeppsson 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.

22. Coutinho T., Goel K., Corrêa de Sá D., Carter R.E., Hodge D.O., Kragelund C., Kanaya A.M., Zeller M., Park J.S., Kober L., Torp-Pedersen C., Cottin Y., Lorgis L., Lee S.H., Kim Y.J., Thomas R., Roger V.L., Somers V.K., Lopez-Jimenez F. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of "normal weight central obesity". J Am Coll Cardiol. 2013; 61(5): 553-560. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.035.

23. Kim H.K., Jeong M.H., Ahn Y., Kim J.H., Chae S.C., Kim Y.J., Hur S.H., Seong I.W., Hong T.J., Choi D.H., Cho M.C., Kim C.J., Seung K.B., Chung W.S., Jang Y.S., Rha S.W., Bae J.H., Cho J.G., Park S.J; Other Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators.Hospital discharge risk score system for the assessment of clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (Korea Acute Myocardial Infarction Registry [KAMIR] score). Am J Cardiol. 2011; 107(7): 965-71. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.018.

24. Gupta P.P., Fonarow G.C., Horwich T.B. Obesity and the obesity paradox in heart failure. Can J Cardiol. 2015; 31: 195–202. doi: 10.1016/j.cjca.2014.08.004.

25. Gruberg L., Weissman N.J., Waksman R. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? J Am Coll Cardiol. 2002; 39(4): 578-584. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01802-2.

26. Sharma A., Vallakati A., Einstein A.J., Lavie C.J., Arbab-Zadeh A., Lopez-Jimenez F., Mukherjee D., Lichstein E. Relationship of Body Mass Index with Total Mortality, Cardiovascular Mortality, and Myocardial Infarction After Coronary Revascularization: Evidence from a Meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2014; 89(8): 1080–1100. doi: 10.1016/j.mayocp. 2014.04.020.

27. Kang W.Y., Jeong M.H., Ahn Y.K., Kim J.H., Chae S.C., Kim Y.J., Hur S.H., Seong I.W., Hong T.J., Choi D.H., Cho M.C., Kim C.J., Seung K.B., Chung W.S., Jang Y.S., Rha S.W., Bae J.H., Cho J.G., Park S.J.; Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Obesity paradox in Korean patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. J Cardiol. 2010; 55(1): 84–91. doi: 10.1016/j.jjcc.2009.10.004.

28. Драпкина О. М., Шепель Р. Н. Хроническая сердечная недостаточность и «парадокс ожирения». Журнал Сердечная Недостаточность. 2016; 17 (6): 398–404.

29. Mehta L., Delvlin W., McCullough P.A., O'Neill W.W., Skelding K.A., Stone G.W., Boura J.A., Grines C.L. Impact of body mass index on outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 2007; 99: 906-910. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.038.

30. Diercks D.B., Roe M.T., Mulgund J., Pollack C.V. Jr., Kirk J.D., Gibler W.B., Ohman E.M., Smith S.C.Jr., Boden W.E., Peterson E.D. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. AmHeartJ. 2006; 152: 140–8. doi: 10.1016/j.ahj.2005.09.024.

31. Niedziela J., Hudzik B., Niedziela N., Gąsior M., Gierlotka M., Wasilewski J., Myrda K., Lekston A., Poloński L., Rozentryt P. The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2014; 29: 801–812. doi 10.1007/s10654-014-9961-9.

32. Mosterd A., Cost B., Hoes A.W., de Bruijne M.C., Deckers J.W., Hofman A., Grobbee D.E. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. Eur Heart J. 2001; 22(15): 1318–1327. doi: 10.1053/euhj.2000.2533.

33. Morrow D.A., Scirica B.M., Karwatowska-Prokopczuk E., Murphy S.A., Budaj A., Varshavsky S., Wolff A.A., Skene A., McCabe C.H., Braunwald E.; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators.. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. JAMA. 2007; 297(16): 1775-83. doi: 10.1001/jama.297.16.1775.

34. Romero-Corral A., Montori V.M., Somers V.K., Korinek J., Thomas R.J., Allison T.G., Mookadam F., Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. Lancet. 2006; 368(9536): 666-78. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69251-9.

35. Отт А.В., Чумакова Г.А. Эпикардиальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7(1): 21-28. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28.

36. Квиткова Л.В., Бородкина Д.А., Груздева О.В. Метаболические признаки абдоминального ожирения у больных острым инфарктом миокарда с нормальной и повышенной массой тела. Проблемы эндокринологии. 2012; 4: 27-31.

37. Morris R.M., Caughey D.E., Mercer C.J., Scott P.J. Prognosis after myocardial infarction. Six-year follow-up. Br Heart J. 1974; 36: 786–790. doi: 10.1136/hrt.36.8.786

38. Menaschå P., Alfieri O., Janssens S., McKenna W., Reichenspurner H., Trinquart L., Vilquin J.T., Marolleau J.P., Seymour B., Larghero J., Lake S., Chatellier G., Solomon S., Desnos M., Hagège A.A. The myoblast autologous grafting in ischemic cardiomyopathy (MAGIC) trial. First randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. Circulation. 2008; 117: 1189-200. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734103.

39. Lavie C.J., De Schutter A., Patel D.A., Romero-Corral A., Artham S.M., Milani R.V. Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the "obesity paradox". J Am Coll Cardiol. 2012; 60(15): 1374–80. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.037.

40. Padwal R., McAlister F.A., McMurray J.J., Cowie M.R., Rich M., Pocock S., Swedberg K., Maggioni A., Gamble G., Ariti C., Earle N., Whalley G., Poppe K.K., Doughty R.N., Bayes-Genis A.; Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. Int J Obes (Lond). 2014; 38(8): 110–4. doi: 10.1038/ijo.2013.203.

REFERENCES

1. World Health Organization — WHO (2017) Obesity and overweight. Controlling the global obesity epidemic. (Electronic resource). URL: http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en (access date: 13.05.2020).

2. Després J. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease: An Update. Circulation. 2012; 126: 1301-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.

3. Coutinho T., Goel K., Correa de Sa. D., Kragelund C., Kanaya A.M., Zeller M., Park J.S., Kober L., Torp-Pedersen C., Cottin Y., Lorgis L., Lee S.H., Kim Y.J., Thomas R., Roger V.L., Somers V.K., Lopez-Jimenez F. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 1877-86. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.058.

4. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Bautista L., Franzosi M.G., Commerford P., Lang C.C., Rumboldt Z., Onen C.L., Lisheng L., Tanomsup S., Wangai P. Jr., Razak F., Sharma A.M., Anand S.S.; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet. 2005; 366: 1640-9. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67663-5.

5. Domanski M., Jablonski K., Rice M., Fowler S.E., Braunwald E.; PEACE Investigators. Obesity and cardiovascular

events in patients with established coronary disease. European Heart Journal. 2006. 27(12): 1416-1422. doi: 10.1093/eurheartj/ehl022.

6. Mathieu P., Poirier P., Pibarot P. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. Hypertension. 2009; 53: 577-84. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110320.

7. Sun K., Kusminski C., Scherer P. Adipose tissue remodeling and obesity. J Clin Invest. 2011; 121(6): 2094-101. doi: 10.1172/JCI45887.

8. Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Kozarenko A.A. Heart morphology, structure, and function in obesity. Russ J Cardiol. 2012, 4(17): 93-9. (in Russian)

9. Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhirenija i associirovannyh s nim zabolevanij (nacional'nye klinicheskie rekomendacii). Pod red. Shljahto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O. Sankt-Peterburg; 2017. (in Russian)

10. CSimonova GI, Mustafina SV, Pechonkina EA. Prevalence of the metabolic syndrome in Siberia: population-based study in Novosibirsk. The Bulletin of the SB RAMS 2011; 31 (5): 100-6. (in Russian)

11. Kayumova M.M., Gakova E.I., Gorbunova T.Y., Akimov M.Y. The prevalence of abdominal obesity in men of an open urban population. Siberian Scientific Medical Journal. 2018; 38(6): 118-123. (In Russian) https://doi.org/10.15372/SSMJ20180617

12. Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study J. Profilakticheskaya meditsina. 2013; 6: 25-34. (In Russian)

13. Evdokimova A.A., Mamedov M.N., Shalnova S.A., Deev A.D., Tokareva Z.N., Eganian R.A., Oganov R.G.Assessment of the prevalence of risk factors in a random urban sample of men and women. Profilakticheskaya meditsina. 2010; (2): 3–8. (In Russian)

14. Rotar O.P., Libis R.A., Isaeva E.N., Erina A.M., Shavshin D.A., Moguchaya E.V., Kolesova E.P., Boyarinova M.A., Moroshkina N.V., Yakovleva O.I., Solntsev V.N., Konradi A.O., Shlyakhto E.V.. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. Russian Journal of Cardiology. 2012; (2): 55-62. (In Russian)

15. Joulaei H., Maharlouei N., Lankarani K., Razzaghi A., Akbari M. Narrative review of women's health in Iran: challenges and successes. Int J Equity Health. 2016; 15: 25. doi: 10.1186/s12939-016-0316-x.

16. Garvey W.T., Garber A.J., Mechanick J.I., Bray G.A., Dagogo-Jack S., Einhorn D., Grunberger G., Handelsman Y., Hennekens C.H., Hurley D.L., McGill J., Palumbo P., Umpierrez G.; The Aace Obesity Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. Endocr Pract. 2014 Sep;20(9):977-89. doi: 10.4158/EP14280.PS.

17. Kim S.K., Kim H.J., Hur K.Y., Choi S.H., Ahn C.W., Lim S.K., Kim K.R., Lee H.C., Huh K.B., Cha B.S. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. Am J Clin Nutr. 2004; 79: 593–599. doi: 10.1093/ajcn/79.4.593.

18. Empana J.P., Duciemetiere P., Balkau B., Jouven X. Contribution of the metabolic syndrome to sudden death risk in asymptomatic men: the Paris Prospective Study I. Eur. Heart J. 2007; 28: 1149– 1154. doi: 10.1093/eurheartj/ehm063.

19. Erlikh A.D. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the national registry RECORD-3. Russian Journal of Cardiology. 2018; (3): 23-30. (In Russian.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-23-30.

20. German A.I., Fedorova N.V., Pecherina T.B., Chernobaj A.G., Gruzdeva O.V., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V.Obesity impact on the clinical course of myocardial infarction. RMJ. Medical Review. 2019;1(II):70–75. (in Russian)

21. Chung S.C., Gedeborg R., Nicholas O. James S., Jeppsson 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..

22. Coutinho T., Goel K., Corrêa de Sá D., Carter R.E., Hodge D.O., Kragelund C., Kanaya A.M., Zeller M., Park J.S., Kober L., Torp-Pedersen C., Cottin Y., Lorgis L., Lee S.H., Kim Y.J., Thomas R., Roger V.L., Somers V.K., Lopez-Jimenez F. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of "normal weight central obesity". J Am Coll Cardiol. 2013; 61(5): 553-560. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.035.

23. Kim H.K., Jeong M.H., Ahn Y., Kim J.H., Chae S.C., Kim Y.J., Hur S.H., Seong I.W., Hong T.J., Choi D.H., Cho M.C., Kim C.J., Seung K.B., Chung W.S., Jang Y.S., Rha S.W., Bae J.H., Cho J.G., Park S.J; Other Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators.Hospital discharge risk score system for the assessment of clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (Korea Acute Myocardial Infarction Registry [KAMIR] score). Am J Cardiol. 2011; 107(7): 965-71. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.018.

24. Gupta P.P., Fonarow G.C., Horwich T.B. Obesity and the obesity paradox in heart failure. Can J Cardiol. 2015; 31: 195–202. doi: 10.1016/j.cjca.2014.08.004.

25. Gruberg L., Weissman N.J., Waksman R. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? J Am Coll Cardiol. 2002; 39(4): 578-584. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01802-2.

26. Sharma A., Vallakati A., Einstein A.J., Lavie C.J., Arbab-Zadeh A., Lopez-Jimenez F., Mukherjee D., Lichstein E. Relationship of Body Mass Index with Total Mortality, Cardiovascular Mortality, and Myocardial Infarction After Coronary Revascularization: Evidence from a Meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2014; 89(8): 1080–1100. doi: 10.1016/j.mayocp. 2014.04.020.

27. Kang W.Y., Jeong M.H., Ahn Y.K., Kim J.H., Chae S.C., Kim Y.J., Hur S.H., Seong I.W., Hong T.J., Choi D.H., Cho M.C., Kim C.J., Seung K.B., Chung W.S., Jang Y.S., Rha S.W., Bae J.H., Cho J.G., Park S.J.; Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Obesity paradox in Korean patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. J Cardiol. 2010; 55(1): 84–91. doi: 10.1016/j.jjcc.2009.10.004.

28. Drapkina O.M., Shepel R.N. Chronic heart failure and the "obesity paradox". Russian Heart Failure Journal. 2016; 17(6): 398–404 (in Rusian)

29. Mehta L., Delvlin W., McCullough P.A., O'Neill W.W., Skelding K.A., Stone G.W., Boura J.A., Grines C.L. Impact of body mass index on outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 2007; 99: 906-910. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.038.

30. Diercks D.B., Roe M.T., Mulgund J., Pollack C.V. Jr., Kirk J.D., Gibler W.B., Ohman E.M., Smith S.C.Jr., Boden W.E., Peterson E.D. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. AmHeartJ. 2006; 152: 140–8. doi: 10.1016/j.ahj.2005.09.024.

31. Niedziela J., Hudzik B., Niedziela N., Gąsior M., Gierlotka M., Wasilewski J., Myrda K., Lekston A., Poloński L., Rozentryt P. The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2014; 29: 801–812. doi 10.1007/s10654-014-9961-9.

32. Mosterd A., Cost B., Hoes A.W., de Bruijne M.C., Deckers J.W., Hofman A., Grobbee D.E. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. Eur Heart J. 2001; 22(15): 1318–1327. doi: 10.1053/euhj.2000.2533.

33. Morrow D.A., Scirica B.M., Karwatowska-Prokopczuk E., Murphy S.A., Budaj A., Varshavsky S., Wolff A.A., Skene A., McCabe C.H., Braunwald E.; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators.. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. JAMA. 2007; 297(16): 1775-83. doi: 10.1001/jama.297.16.1775.

34. Romero-Corral A., Montori V.M., Somers V.K., Korinek J., Thomas R.J., Allison T.G., Mookadam F., Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. Lancet. 2006; 368(9536): 666-78. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69251-9.

35. Ott A.V., Chumakova G.A. Epicardial obesity as one of the basic criteria for metabolically unhealthy obesity phenotype and the predictor of subclinical atherosclerosis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7(1): 21-28. (In Russian) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28.

36. Kvitkova L.V., Borodkina D.A., Gruzdeva O.V. Metabolic signs of abdominal burn in patients with acute myocardial infarction with normal and increased body weight. Problems of endocrinology. 2012; 4: 27-31. (In Russian)

37. Morris R.M., Caughey D.E., Mercer C.J., Scott P.J. Prognosis after myocardial infarction. Six-year follow-up. Br Heart J. 1974; 36: 786–790. doi: 10.1136/hrt.36.8.786

38. Menaschå P., Alfieri O., Janssens S., McKenna W., Reichenspurner H., Trinquart L., Vilquin J.T., Marolleau J.P., Seymour B., Larghero J., Lake S., Chatellier G., Solomon S., Desnos M., Hagège A.A. The myoblast autologous grafting in ischemic cardiomyopathy (MAGIC) trial. First randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. Circulation. 2008; 117: 1189-200. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734103.

39. Lavie C.J., De Schutter A., Patel D.A., Romero-Corral A., Artham S.M., Milani R.V. Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the "obesity paradox". J Am Coll Cardiol. 2012; 60(15): 1374–80. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.037.

40. Padwal R., McAlister F.A., McMurray J.J., Cowie M.R., Rich M., Pocock S., Swedberg K., Maggioni A., Gamble G., Ariti C., Earle N., Whalley G., Poppe K.K., Doughty R.N., Bayes-Genis A.; Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. Int J Obes (Lond). 2014; 38(8): 110–4. doi: 10.1038/ijo.2013.203.

Для цитирования: *Герман А.И., Седых Д.Ю., Хрячкова О.Н., Каштелап В.В. Абдоминальное ожирение и 10-летний прогноз пациентов с инфарктом миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(1): 26-39. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-26-39*

To cite: *German A.I., Sedykh D.Yu., Hryachkova O.N., Kashtalap V.V. Abdominal obesity and ten-year prognosis of patients with myocardial infarction. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(1): 26-39. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-26-39*

УДК 616.12-008.311
DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-1-40-49

ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ. ВЛИЯНИЕ АГОМЕЛАТИНА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА

Т.Г. Нонка[1], Е.В. Лебедева[1, 2], А.Н. Репин[1]

[1] Научно-исследовательский институт кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», пер. Кооперативный, 5, Томск, Российская Федерация, 634009; [2] Научно-исследовательский институт психического здоровья федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», пер. Кооперативный, 5, Томск, Российская Федерация, 634009

Основные положения

• У пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с депрессивным расстройством отмечается значительное снижение показателей вариабельности ритма сердца. Своевременные выявление вегетативного дисбаланса у такой категории больных и лечение современным антидепрессантом агомелатином позволяют корректировать вариабельность ритма сердца, тем самым снижая риск развития жизнеугрожающих аритмий.

Цель	Выявить особенности вариабельности ритма сердца (ВРС) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с депрессивными расстройствами (ДР), изучить влияние антидепрессанта агомелатина на вариабельность ритма сердца.
Материалы и методы	74 больных с ИБС (стенокардией напряжения II–III функционального класса) разделены на две группы: 45 больных ИБС с ДР (первая группа) и 29 больных ИБС без депрессивной симптоматики (вторая группа). 17 больных получали антидепрессант агомелатин (1-я подгруппа), 28 пациентов антидепрессанты не принимали (2-я подгруппа). Исследованы параметры ВРС с помощью аппарата SCHILLER MT-200 Holter-ECG (Швейцария) исходно и через 6 мес.
Результаты	У пациентов с депрессией в сравнении с пациентами без нее выявлено снижение показателей ВРС: pNN50 (3,9 [2,2; 5,4] против 5,7 [2,9; 12,6] %, p = 0,03), SDANN (81 [63; 97] против 91 [79; 102] мс, p = 0,06), SDNN index (46 [36; 56] против 55 [48; 66] мс, p = 0,002), rMSSD (28 [21; 36] против 33 [29; 45] мс, p = 0,02) и SDNN (97 [75; 121] против 110 [98; 127] мс, p = 0,02). Исходно 1-я и 2-я подгруппы пациентов с ДР по всем параметрам ВРС не различались (p>0,05). На фоне терапии агомелатином через 6 мес. между 1-й и 2-й подгруппами выявлены значимые различия по параметрам rMSSD (36,5 [28,5; 51] против 26,5 [25; 32] мс, p = 0,02) и SDANN (88 [72,5; 114,5] против 67,5 [58; 83] мс, p = 0,03), SDNN при этом стремился к достоверному различию: 100 [87; 133,5] мс в 1-й подгруппе против 85,5 [75; 103] мс во 2-й подгруппе, p = 0,07.
Заключение	У больных ИБС в сочетании с ДР отмечается значительное снижение показателей ВРС, что свидетельствует о вегетативной дисфункции и ухудшает прогноз больных с сердечно-сосудистой патологией. Лечение депрессивного расстройства современным антидепрессантом агомелатином у пациентов с ИБС можно использовать для коррекции сниженной вариабельности ритма сердца и уменьшения риска развития жизнеугрожающих аритмий.

Ключевые слова Ишемическая болезнь сердца • Депрессивные расстройства инфаркт миокарда • Вариабельность ритма сердца • Антидепрессанты

Поступила в редакцию: *03.11.2020;* ***поступила после доработки:*** *28.11.2020;* ***принята к печати:*** *19.12.2020*

Для корреспонденции: *Татьяна Геннадьевна Нонка, ntg@sibmail.com; адрес: пер. Кооперативный, 5, Томск, Россия, 634009*

Corresponding author: *Tatyana G. Nonka, ntg@sibmail.com; address: 5, Kooperativny St., Tomsk, Russian Federation, 634009*

EFFECTS OF AGOMELATINE ON HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND DEPRESSION

T.G. Nonka[1], E.V. Lebedeva[1, 2] , A.N. Repin[1]

[1] Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 5, Kooperativny St., Tomsk, Russian Federation, 634009; [2] Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 5, Kooperativny St., Tomsk, Russian Federation, 634009

Highlights

• Patients with coronary artery disease and depression suffer from lower heart rate variability. Timely diagnosis of autonomic dysfunction and treatment with agomelatine allow managing heart rate variability, thereby reducing the risk of life-threatening arrhythmias.

Aim	To determine heart rate variability (HRV) in depressed patients with chronic coronary artery disease (CAD) and to assess the effects of agomelatine on HRV.
Methods	74 patients with CAD (class 3-4 angina pectoris) were recruited in a study. Patients (n = 45) with CAD and depression were assigned to Group 1, whereas CAD patients (n = 29) without any signs of depression were assigned to Group 2. 17 patients received agomelatine (Subgroup 1) and 28 patients did not take any antidepressants (Subgroup 2). HRV was measured using SCHILLER MT-200 Holter-ECG apparatus at baseline and after 6 months.
Results	Patients with depression demonstrated a significant decrease in HRV compared to non-depressed patients (pNN50% (3.9 [2.2; 5.4] vs 5.7 [2.9; 12.6], p = 0.03), SDANN (81 [63; 97] ms vs 91 [79; 102] ms, p = 0.06), SDNNindx (46 [36; 56] ms vs 55 [48; 66] ms, p = 0.002), rMSSD (28 [21; 36] ms vs 33 [29; 45] ms, p = 0.02), SDNN (97 [75; 121] ms vs 110 [98; 127] ms, p = 0.02). Subgroups 1 and 2 did not differ in HRV (p>0.05). After 6 months, significant differences in the following parameters were found in those patients who received agomelatine therapy and those who did not: rMSSD (36.5 [28.5; 51] ms vs 26.5 [25; 32] ms, p = 0.02), SDANN (88 [72,5; 114,5] ms vs 67,5 [58; 83] ms, p = 0.03), SDNN strives to a significant difference – 100 [87; 133.5] ms vs 85.5 [75; 103] ms, p = 0.07.
Conclusion	HRV significantly decreased in depressed patients with CAD suggesting autonomic dysfunction and worsening their prognosis. Agomelatine therapy in patients with CAD is effective in treating heart rate variability and reducing the risk of developing life-threatening arrhythmias.

Keywords	Coronary artery disease • Depression • Myocardial infarction • Heart rate variability • Antidepressants

Received: *03.11.2020;* ***received in revised form:*** *28.11.2020;* ***accepted:*** *19.12.2020*

Список сокращений

ВРС	– вариабельность ритма сердца	rMSSD	– корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами
ДР	– депрессивное расстройство		
ИБС	– ишемическая болезнь сердца		
ХМ ЭКГ	– суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру	SDANN	– стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты
pNN50%	– процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс	SDNN	– стандартное отклонение интервала RR
		SDNN index	– среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам

Введение

Сочетание двух распространенных патологий, ишемической болезни сердца (ИБС) и депрессивных расстройств (ДР), – актуальная в настоящее время проблема [1–4]. Депрессия широко распространена во всем мире: от заболевания страдают более 300 млн человек [5]. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2030 г. ИБС и ДР станут ведущими причинами

инвалидизации и нетрудоспособности в цивилизованных странах мира [6]. Распространенность депрессивных расстройств на популяционном уровне колеблется от 2,5 до 10% [1, 7]. Доказана тесная коморбидная связь ИБС и ДР: депрессия служит фактором риска развития ИБС, ухудшает клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний, а также является предиктором неблагоприятного прогноза у данной категории больных [2–4].

Существует прямая зависимость между риском смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и выраженностью депрессивной симптоматики [4, 8–10]. Ухудшение клинической картины ИБС на фоне ДР проявляется утяжелением класса стенокардии, значительным снижением толерантности к физической нагрузке и качества жизни [3, 4, 11]. В то же время только 30% пациентов предъявляют психиатрические жалобы, что ведет к гиподиагностике и несвоевременному назначению соответствующей терапии антидепрессантами [12, 13]. В связи с тем что больные вовремя не получают адекватную помощь по поводу аффективных расстройств, они чаще обращаются за амбулаторно-поликлинической помощью и чаще госпитализируются [9].

Патогенез ДР основан на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой дисфункции, дисфункции иммунной, тиреоидной систем организма, нарушении активности серотониновых, мелатониновых и дофаминовых рецепторов. Высвобождение глюкокортикоидов и катехоламинов приводит к активации симпатико-адреналовой системы, что влияет на прогноз ИБС, повышая риск развития угрожающих для жизни нарушений сердечного ритма [2–4, 10, 15–17].

Таким образом, не вызывает сомнений необходимость своевременной диагностики и коррекции аффективных расстройств. При лечении депрессии у кардиологических больных практически не используют трициклические антидепрессанты ввиду их кардиотоксичности и негативного влияния на ритм сердца [15–18]. В настоящее время доказано благоприятное влияние терапии современными антидепрессантами на клиническое течение ИБС [3, 4, 11, 15–19]. В 2000-е гг. на фармацевтическом рынке появилась группа новых антидепрессантов – агонисты мелатонинергических рецепторов MT1, MT2 (агомелатин), продемонстрировавших высокие эффективность и переносимость у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы [16, 17, 20].

Ряд работ посвящен изучению влияния антидепрессантов на клиническое течение ИБС, в частности вегетативную дисфункцию у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами [20–25]. Однако влияние агомелатина на вариабельность ритма сердца (ВРС) мало изучено, в основном у больных острым коронарным синдромом (в ранний период острого инфаркта миокарда, при нестабильной стенокардии) [25]. Исследования влияния агомелатина на вегетативную дисфункцию у больных хронической ИБС в сочетании с ДР недостаточно, так как именно дисбаланс в симпатико-адреналовой системе может предрасполагать к развитию желудочковых аритмий и сыграть существенную роль в прогнозе больного с коморбидной патологией.

Цель исследования – выявление особенностей ВРС у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с депрессией, а также возможности коррекции вегетативной дисфункции у данной категории больных.

Материал и методы

В кардиологическом отделении НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 2015 по 2017 г. обследованы и включены в исследование 74 больных ИБС и стенокардией II–III функционального класса, перенесших инфаркт миокарда более 6 мес. назад. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ в соответствии с «Правилами надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice, GCP). Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В первую группу вошли 45 больных ИБС с ДР, во вторую – 29 больных ИБС без ДР. Средний возраст пациентов первой и второй групп составил 57,7±6,8 и 57,5±7,4 года соответственно. Во время обследования основной патологии (ИБС) дополнительно проводили тестирование по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) и Шкале депрессии Бека (BDI). У больных с депрессивным расстройством в сравнении с больными без расстройств психики отмечен достоверно более высокий уровень депрессии: по шкале HADS 9 [8; 11] баллов в первой группе в сравнении с 4 [3; 6] баллами во второй ($p = 0{,}000001$), по шкале BDI – 20,5 [18; 25] и 15 [13; 16,5] баллов соответственно ($p = 0{,}000002$). В дальнейшем диагноз «депрессивное расстройство» устанавливал психиатр. Последующее наблюдение больных также проводили совместно с врачом-психиатром. При подтверждении диагноза «депрессивное расстройство» всем больным назначали антидепрессант из группы агонистов мелатонинергических рецепторов MT1, MT2 – агомелатин (Вальдоксан®, Servier, Франция), однако 28 пациентов отказались от терапии антидепрессантами по разным причинам. Подбор дозы осуществлял психиатр индивидуально для каждого пациента (25–50 мг в сутки). Таким образом, 17 больных (1-я подгруппа) получали агомелатин в течение 6 мес., 28 больных (2-я подгруппа) не принимали антидепрессанты. С помощью суточного мониторирования электрокардиограммы по Холтеру (ХМ ЭКГ) с использованием системы регистрации SCHILLER MT-200 Holter-ECG (Швейцария) исходно и через 6 мес. наблюдения оценивали следующие показатели ВРС: процент

последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс (pNN50, %); стандартное отклонение интервала RR (SDNN, мс); корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами (rMSSD, мс); стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты (SDANN, мс); среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам (SDNN index, мс). ВРС определялась только при синусовом ритме. Нормальными показателями ВРС считали временные параметры для здоровых лиц: SDNN – 141±38 мс, pNN50 – 9±7%, SDANN – 127±35 мс, rMSSD – 27±12 мс, SDNN index – 54±15 мс [26].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) или медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентили), качественные – в виде в виде абсолютных значений (n) и доли в процентах (%). Нормальность распределения данных проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, t-критерия. Для сравнения двух зависимых выборок по какому-либо признаку использовали t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) и критерий Уилкоксона (при ненормальном распределении). Анализ таблиц сопряженности и критерия $\chi 2$ Пирсона применяли для проверки достоверности различий качественных переменных (при малых частотах – с поправкой Йетса на непрерывность). Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

В первой группе средний возраст пациентов составил 57,7±6,8 года, 41 (91%) мужчина и 4 (9%) женщин; во второй – 57,5±7,4 года, 26 (90%) мужчин и 3 (10%) женщины (без существенных различий между группами). Больные были сопоставимы по клинико-анамнестическим данным ($p>0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов
Table 1. Clinical and demographic data of the study groups

Показатель / Parameter	С депрессией / Depressed patients, n = 45	Без депрессии / Non-depressed patients, n = 29	p
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	45 (100)	29 (100)	–
Артериальная гипертензия, мес. / Arterial hypertension, months (Me [25%; 75%])	101 [24; 168]	90 [36; 132]	p = 0,7
Курение / Smoking, n (%)	10 (22)	15 (52)	p = 0,07
Ожирение / Obesity, n (%)	9 (20)	11 (38)	p = 0,2
Передний инфаркт миокарда / Anterior myocardial infarction, n (%)	24 (53)	18 (62)	p = 0,7
Задний инфаркт миокарда / Posterior myocardial infarction, n (%)	21 (47)	16 (55)	p = 0,7
Длительность ИБС, мес. / Duration of CHD, months (Me [25%; 75%])	60 [23; 96]	30,0 [12; 84]	p = 0,2
Давность инфаркта миокарда, мес. / Old myocardial infarction, months (Me [25%; 75%])	23,5 [9; 96]	24 [7; 72]	p = 0,6
Стентирование коронарных артерий в анамнезе / Prior coronary artery stenting, n (%)	22 (49)	17 (58)	p = 0,4
ФК стенокардии / Angina, class, n (%) II III	 37 (82) 8 (18)	 24 (83) 5 (17)	 p = 1,0 p = 1,0
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L (Me [25%; 75%])	5,4 [4,4; 6,4]	5,3 [4,6; 6,3]	p = 1,0
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L (Me [25%; 75%])	2 [1,4; 2,4]	1,6 [1,4; 2,0]	p = 0,1
Фракция выброса, B-режим / Ejection fraction, B-mode, % (M±SD)	59,7±10,8	61,2±7,7	p = 0,5
КДР/КСР, мм / EDD/ESD, mm (M±SD) / (Me [25%; 75%])	49,2±6,6 / 32 [30; 37]	49,4±4,4 / 32,7 [29; 37]	p = 0,6 / p = 0,9
КДО/КСО, мл / EDV/ESV, ml (Me [25%; 75%])	106 [97; 137] / 42 [33; 58]	116 [100; 135] / 44 [35; 56]	p = 0,6 / p = 0,9
Среднее САД, мм рт. ст. / Mean SBP, mmHg (M±SD)	122,2±12	120,5±8,43	p = 0,6
Среднее ДАД, мм рт. ст. / Mean DBP, mmHg (Me [25%; 75%])	76 [70; 83]	75 [73; 78]	p = 0,6
Среднесуточная ЧСС, уд/мин / Mean daily heart rate, bpm (Me [25%; 75%])	68 [61; 74]	64 [61; 67]	p = 0,2

Примечание: *ДАД – диастолическое давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; САД – систолическое давление; ФК – функциональный класс; ЧСС – частота сердечных сокращений.*
Note: *CAD – coronary heart disease; DBP – diastolic blood pressure; EDD – end-diastolic dimesion; EDV – end-diastolic volume; ESD – end-systolic dimension; ESV – end-systolic volume; SBP – systolic blood pressure; bpm – beats per minute.*

У всех больных достигнуты целевые значения артериального давления и пульса. Пациенты получали стандартную терапию ИБС без значимых различий между первой и второй группами: β-адреноблокаторы – 40 (89%) и 27 (93%) больных, p = 0,9; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 34 (76%) и 26 (89%), p = 0,6; дезагреганты – 45 (100%) и 29 (100%), p = 1,0; статины – 45 (100%) и 29 (100%), p = 1,0; антагонисты кальция – 9 (20%) и 7 (24%), p = 0,7; нитраты – 0 (0%) и 1 (3,4%), p = 0,2; диуретики – 14 (31%) и 5 (17%) пациентов, p = 0,3.

При обследовании у всех пациентов с ИБС выявлено уменьшение pNN50, SDNN и SDANN в сравнении со здоровыми лицами. При этом ДР негативно влияло на большинство показателей ВРС (табл. 2), SDANN стремилось к достоверному уменьшению.

Пациенты на протяжении 6 мес. принимали подобранную базовую терапию ИБС и агомелатин. Прием антидепрессанта у всех больных не сопровождался серьезными побочными эффектами, отсутствовали и обострения ИБС. На фоне терапии агомелатином значительно снизился уровень депрессии по шкале HADS с 10,5 [8; 12] до 7 [6; 9] баллов (p = 0,03), по шкале BDI – с 20 [19; 22] до 17 [15,5; 20,5] баллов (p = 0,02). У пациентов без лечения агомелатином уровень депрессии остался высоким: по шкале HADS – 8 [7; 9] баллов, по шкале BDI – 19,5 [17; 24] балла.

Через 6 мес. при сравнении параметров ВРС пациенты первой и второй групп были сопоставимы по SDNN, rMSSD, SDANN (табл. 3).

Улучшение параметров ВРС у больных ИБС с ДР произошло за счет достоверного повышения SDANN, rMSSD и тенденции к увеличению SDNN у больных первой подгруппы на фоне терапии агомелатином. Сравнение параметров ВРС в первой и второй подгруппах представлено в табл. 4.

Обсуждение

На сегодняшний день в литературе представлено достаточно работ, подтверждающих значимость депрессии в качестве предиктора сердечно-сосудистых катастроф (результаты исследований MONICA, Cardiovascular Health Study, INTERHEART, ENRICHD, SADHART и др.). Данные исследований свидетельствуют о необходимости своевременного назначения антидепрессантов с благоприятным профилем безопасности и проведения психотерапевтических бесед. Во время хронического стресса, наблюдающегося при аффективных расстройствах, запускается каскад нервных

Таблица 2. Вариабельность ритма сердца исходно у больных с депрессией и без таковой
Table 2. Heart rate variability in depressed and non-depressed patients at baseline

Показатель / Parameter	С депрессией / Depressed patients, n = 45	Без депрессии / Non-depressed patients, n = 29	p
pNN50, % (Me [25%; 75%])	3,9 [2,2; 5,4]	5,7 [2,9; 12,6]	p = 0,03
SDNN, мс / ms (Me [25%; 75%])	97 [75; 121]	110 [98; 127]	p = 0,02
SDANN, мс / ms (Me [25%; 75%])	81 [63; 97]	91 [79; 102]	p = 0,06
rMSSD, мс / ms (Me [25%; 75%])	28 [21; 36]	33 [29; 45]	p = 0,02
SDNN index, мс / ms (Me [25%; 75%])	46 [36; 56]	55 [48; 66]	p = 0,002

Примечание: *pNN50 – процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс; rMSSD – корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами; SDANN – стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты; SDNN – стандартное отклонение интервала RR; SDNN index – среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам.*
Note: *pNN50 – percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms; rMSSD – Root mean square of successive RR interval differences; SDANN – Standard deviation of the average NN intervals for each 5 min segment of a 24 h HRV recording; SDNN – Standard deviation of NN intervals; SDNN index – Mean of the standard deviations of all the NN intervals for each 5 min segment of a 24 h HRV recording*

Таблица 3. Вариабельность ритма сердца у больных с депрессией и без таковой через 6 мес. наблюдения
Table 3. Heart rate variability in depressed and non-depressed patients after 6 months

Показатель / Parameter	С депрессией / Depressed patients, n = 45	Без депрессии / Non-depressed patients, n = 29	p
pNN50, % (Me [25%; 75%])	3,8 [2,7; 6,2]	6,3 [3,7; 10,7]	p = 0,04
SDNN, мс / ms (Me [25%; 75%])	98 [84; 112]	106 [98; 124]	p = 0,1
SDANN, мс / ms (Me [25%; 75%])	78 [67; 96]	83 [68; 104]	p = 0,6
rMSSD, мс / ms (Me [25%; 75%])	31 [25; 39]	34 [28; 39]	p = 0,5
SDNN index, мс / ms (Me [25%; 75%])	44 [37; 58]	57 [47; 64]	p = 0,003

Примечание: *pNN50 – процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс; rMSSD – корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами; SDANN – стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты; SDNN – стандартное отклонение интервала RR; SDNN index – среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам.*
Note: *pNN50 – percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms; rMSSD – Root mean square of successive RR interval differences; SDANN – Standard deviation of the average NN intervals for each 5 min segment of a 24 h HRV recording; SDNN – Standard deviation of NN intervals; SDNN index – Mean of the standard deviations of all the NN intervals for each 5 min segment of a 24 h HRV recording*

и гормональных реакций, что приводит к дисбалансу вегетативной нервной системы. Чрезмерное симпатическое влияние на сердце способствует нарушениям ритма сердца, что в значительной степени ухудшает прогноз больных ИБС [2–4, 10, 15–17].

В связи с этим для улучшения прогноза течения ИБС у пациентов очень важно изучить влияние антидепрессантов именно на этот патофизиологический механизм. Наиболее удобным для выявления вегетативной дисфункции у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями является анализ ВРС, применяемый многими исследователями [25, 27, 28]. В представленной работе мы использовали временной метод анализа ВРС, обладающий высокими прогностической значимостью и воспроизводимостью показателей. Существует прямая связь между выраженностью снижения ВРС и уровнем депрессии [2–4, 10, 15–17]. В исследовании ENRICHD у 311 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и страдающих депрессивным расстройством, отмечено значительное снижение ВРС [28].

Мы наблюдали стабильных больных в отдаленном периоде инфаркта миокарда на протяжении 6 мес. По клинике, анамнезу и сопутствующей терапии различий в группах не отмечалось, что исключило их влияние на параметры ВРС. По данным ХМ ЭКГ мы выявили снижение показателей ВРС, что подтверждает опыт мировой науки. У всех больных ИБС наблюдалось снижение параметров pNN50, SDNN и SDANN в сравнении с нормальными значениями, что говорит о нарушении нервно-вегетативной регуляции в постинфарктном периоде. Снижение pNN50 свидетельствует об уменьшении активности парасимпатического тонуса, SDNN – об уменьшении общей активности ВРС, снижение SDANN отражает активацию симпатического тонуса и подавление парасимпатического влияния. При коморбидности ДР и ИБС отмечается еще большее уменьшение всех параметров ВРС вследствие избыточной симпатикотонии (SDNN, SDANN, SDNN index, rMSSD, pNN50). Низкая ВРС у пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда может послужить субстратом для развития жизнеугрожающих аритмий, повышая риск развития сердечно-сосудистых катастроф. Таким образом, всем больным ИБС в сочетании с аффективными расстройствами во время ХМ ЭКГ необходимо анализировать не только среднюю частоту сердечных сокращений, наличие нарушений ритма сердца, эпизодов ишемии, но и ВРС для оценки риска смерти.

В литературе представлены результаты ряда клинических исследований по влиянию антидепрессантов на вегетативную дисфункцию (низкую ВРС) у больных ССЗ в сочетании с аффективными расстройствами [3, 4, 11, 29]. Доказана возможность применения антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина с целью коррекции вегетативной дисфункции. Так, изучено влияния пароксетина на ВРС у пациентов с депрессией в раннем постинфарктном периоде (n = 20) в сравнении с пациентами без расстройств психики (n = 20). После 28-дневного курса лечения пароксетином отмечено достоверное увеличение показателей ВРС (SDNN, rMSSD) [29]. В ранее проведенном нами исследовании назначение препаратов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин) в дополнение к основной терапии у пациентов с ИБС в сочетании с ДР способствовало повышению параметров ВРС [3].

Важно помнить, что приверженность терапии ИБС, в частности прием β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция, благоприятно влияющих на ВРС, зависит от психологического статуса пациента [30], а при сочетании ИБС и ДР больные в большей степени не выполняют предписаний врача.

На сегодняшний день эффективной и безопасной можно считать терапию аффективных расстройств у кардиологических больных антидепрессантами группы агонистов мелатонинергических рецепторов

Таблица 4. Вариабельность ритма сердца у больных первой и второй подгрупп через 6 мес. наблюдения
Table 4. Heart rate variability in Subgroups 1 and 2 patients after 6 months

Показатель / Parameter	Первая подгруппа / Subgroup 1, n = 17	Вторая подгруппа / Subgroup 2, n = 28	p
SDNN index, мс / ms (Me [25%; 75%])	43,5 [36; 54,5]	40 [37; 47]	p = 0,5
rMSSD, мс / ms (Me [25%; 75%])	36,5 [28,5; 51]	26,5 [25; 32]	p = 0,02
SDNN, мс / ms (Me [25%; 75%])	100 [87; 133,5]	85,5 [75; 103]	p = 0,07
pNN50, % (Me [25%; 75%])	4,1 [2,5; 8,3]	3,5 [2,7; 4,4]	p = 0,4
SDANN, мс / ms (Me [25%; 75%])	88 [72,5; 114,5]	67,5 [58; 83]	p = 0,03

Примечание: *pNN50 – процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс; rMSSD – корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами; SDANN – стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты; SDNN – стандартное отклонение интервала RR; SDNN index – среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам.*
Note: *pNN50 – percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms; rMSSD – Root mean square of successive RR interval differences; SDANN – Standard deviation of the average NN intervals for each 5 min segment of a 24 h HRV recording; SDNN – Standard deviation of NN intervals; SDNN index – Mean of the standard deviations of all the NN intervals for each 5 min segment of a 24 h HRV recording*

MT1, MT2 (агомелатин) [16, 17, 20]. Мы изучили действие агомелатина на один из основных патофизиологических механизмов влияния депрессии на течение ишемической болезни сердца. 6-месячный курс агомелатином привел к повышению временных параметров ВРС, в частности значительному росту SDANN и rMSSD. SDNN стремился к достоверному различию за счет уменьшения общей активности ВРС у депрессивных больных без терапии антидепрессантами. Вероятнее всего, механизмом влияния агомелатина на ВРС являются его серотонинергическое действие в течение дня и мелатонинергические эффекты в ночное время, что приводит к восстановлению координированной работы нарушенных при ДР циркадных ритмов и снижению симпатикотонии. Таким образом, назначение агомелатина в дополнение к базисной терапии ИБС приводит к балансу вегетативной нервной системы за счет снижения симпатического тонуса (повышение показателя SDANN) и активации парасимпатического тонуса (повышение показателя rMSSD), что позволяет снизить риск развития желудочковых аритмий и смерти.

Заключение

У больных ИБС в сочетании с ДР отмечается значительное снижение показателей ВРС, что говорит о вегетативной дисфункции и ухудшает прогноз больных с сердечно-сосудистой патологией. Своевременное выявление вегетативного дисбаланса у больных ИБС и депрессией требует контроля ВРС в динамике и назначения антидепрессантов с доказанным благоприятным вегето-регулирующим действием.

Лечение депрессивного расстройства современным антидепрессантом агомелатином у пациентов с ИБС позволяет корректировать ВРС, что можно использовать для контроля вегетативной дисфункции и тем самым снижения риска развития жизнеугрожающих аритмий.

Конфликт интересов

Т.Г. Нонка заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Лебедева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Репин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках комплексной темы НИР АААА-А15-11512 3110026-3 от 31.12.2015 «Фундаментальные аспекты возникновения и развития социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний; выявление мишеней для диагностики, лечения и улучшения прогноза; механизмы защиты».

Информация об авторах

Нонка Татьяна Геннадьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7913-3732

Лебедева Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; старший научный сотрудник отделения аффективных состояний Научно-исследовательского института психического здоровья федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6117-6454

Репин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7123-0645

Author Information Form

Nonka Tatyana G., Ph.D., a researcher at the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7913-3732

Lebedeva Elena V., Ph.D., a researcher at the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; senior researcher at the Department of Affective States, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6117-6454

Repin Aleksey N., Ph.D., the Head of the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7123-0645

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khandaker G.M., Zuber V., Rees J.M.B., Carvalho L., Mason A.M., Foley C.N., Gkatzionis A., Jones P.B., Burgess S. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. Molecular Psychiatry 2020; 25(7):1477-1486. doi:10.1038/s41380-019-0395-3.

2. Погосова Г.В. Депрессия – фактор развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти: 10 лет научного поиска. Кардиология. 2012; 52 (12): 4-11.

3. Нонка Т.Г. Клиническое течение ишемической болезни сердца, вариабельность ритма сердца, структурные изменения головного мозга у больных с перенесенным инфарктом миокарда в сочетании с депрессией. Диссертация канд.мед. наук. Томск: ГУ "Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН"; 2011г.

4. Лебедева Е.В., Нонка Т.Г., Репин А.Н., Шишнева Е.В., Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Левчук Л.А. Современная психокардиология. Томск: Издательство ООО Интегральный переплет; 2019 с. 160. ISBN: 978-5-6041467-1-2.

5. ВОЗ. Информационный бюллетень. Депрессия. Давай поговорим. Электронный научный журнал. "Социальные аспекты здоровья населения". 2017; 54 (2).

6. Khandaker G.M., Zuber V., Rees J.M.B., Carvalho L., Mason A.M., Foley C.N., Gkatzionis A., Jones P.B., Burgess S. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. Molecular Psychiatry; 2020; 25 (7): 1477-1486. doi: 10.1038/s41380-019-0395-3.

7. Patel H., Mazur W., Williams K.A. Sr, Kalra D.K. Myocardial viability-State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? Trends Cardiovasc Med. 2018; 28 (1): 24-37. doi:10.1016/j. tcm.2017.07.001.

8. Пушкарев Г.С., Кузнецов В.А., Фишер Я.А., Солдатова А.М., Сапожникова А.Д., Енина Т.Н.. Влияние депрессивной симптоматики на риск смерти от всех причин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших сердечную ресинхронизирующую терапию. Кардиология. 2019; 59 (1): 5-11. doi:10.18087/cardio.2019.1.10211.

9. Корнетов Н.А., Лебедева Е.В. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Психиатрия и психофармакотерапия. 2003; 5:195-198.

10. Смулевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2015. 640 с. ISBN: 978-5-9986-0221-4.

11. Лебедева Е.В., Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Репин А.Н., Нонка Т.Г.Клиническая характеристика аффективных расстройств и эффективность антидепрессивной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца. Бюллетень сибирской медицины. 2018; 17 (4): 85-93. doi:10.20538/1682-0363-2018-4-85-93.

12. Spurgeon L., James G., Sackley C. The Hospital Anxiety and Depression Scale: a pilot study to examine its latent structure and the link between psychological state and symptom severity in transient ischaemic attack patients. Psychol Health Med. 2016; 21 (5): 632-8. doi: 10.1080/13548506.2015.1074711.

13. Arat S., de Cock D., Moons P., Vandenberghe J., Westhovens R. Modifiable correlates of illness perceptions in adults with chronic somatic con-ditions: A systematic review. Res Nurs Health. 2018; 41 (2): 173-84. doi:10.1002/nur.21852.

14. Palacios .J, Khondoker M., Mann A., Tylee A., Hotopf M. Depression and anxiety symptom trajectories in coronary heart disease: Associa-tions with measures of disability and impact on 3-year health care costs. J Psychosom Res. 2018; 104: 1-8. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.10.015.

15. Дробижев М.Ю., Сердюк О.В., Овчинников А.А., Кикта С.В., Ретюнский К.Ю. Патогенетический и фармакологический подход при выборе антидепрессантов. Социальная и клиническая психиатрия. 2014; 24 (2): 86-91.

16. Дробижев М. Ю., Овчинников А. А, Кикта С. В. Механизмы действия антидепрессантов и патогенез психических расстройств. В чем соответствия? Социальная и клиническая психиатрия. 2017; 27 (3): 94-101.

17. Стаценко М. Е., Тыщенко И. А. Патогенез и возможности терапии коморбидной депрессии у пациентов с ишемической болезнью сердца: взгляд кардиолога. Лекарственный вестник. 2018; 12 (1): 28-34.

18. Ушкалова Е.А., Ушкалова А.В. Фармакотерапия депрессии у кардиологических больных. Трудный пациент. 2006; 1: 51-57.

19. Баранов А.П., Струтынский А.В., Ойноткинова О.Ш., Баранова А.А., Тришина В.В., Голубев Ю.Ю., Кружалов А.Н. Возможности терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2017; 22 (1): 128-135. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-128-135.

20. Медведев В.Э. Перспективы использования мелатонинергических препаратов в терапии депрессий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2010; 03: 17-22.

21. Шимохина Н.Ю., Петрова М.М., Савченко А.А., Черняева М.С. Место агомелатина в терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017; 13 (1): 116-123. doi.10.20996/1819-6446-2017-13-1-116-123

22. Гайфуллина Р., Ким З., Стрельцова Л., Мустафина Э., Хаятова З., Павлова М. Вальдоксан в комплексном лечении больных ИБС. Врач. 2012; 9: 78-82.

23. Михайловичева А.И., Янушко П.С. Возможности

применения агомелатина в терапии тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с нестабильной стенокардией. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2014; 4 (4). ISSN 2224-6150

24. Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Туркина С.В. Эффективность применения Вальдоксана в восстановительном периоде инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и тревожно-депрессивными расстройствами. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2012; 6: 8-13.

25. Попонина Т.М., Гундерина К.И., Попонина Ю.С., Солдатенко М.В. Влияние агомелатина на показатели вариабельности ритма сердца у больных с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших острый коронарный синдром. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33 (3): 36-45.doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-3-36-45

26. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Schneider W.J., Stein P.K. RR variability in healthy, middle–aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. Circulation. 1995. Vol. 7. P. 1936–1943. doi: 10.1161/01.cir.91.7.1936.

27. Сумин А.Н., Шушунова О.В., Архипов О.Г. Типы адаптации вегетативной нервной системы у больных артериальной гипертензией: клинико - эхокардиографические корреляции. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 6 (4): 6-13. doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-6-13

28. Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier D., Veith R.C., Carney R.M., Burg M.M., Kaufmann P.G., Shuster J., Mellman T., Blumenthal J.A., Krishnan R., Jaffe A.S.; ENRICHD Investigators. Effects of Antidepressant Medication on Morbidity and Mortality in Depressed Patients After Myocardial Infarction. ENRICHD trial Arch. Gen. Psychiatry. 2005; 62: 792-798. doi: 10.1001/archpsyc.62.7.792.

29. Трофимова О.В., Точилов В.А., Болдуева С.А. Лечение паксилом (пароксетином) тревожных депрессий у больных в раннем постинфарктном периоде. Лечащий врач. 2003; 7: 76-78.

30. Помешкина С.А., Беззубова В.А., Солодухин А.В., Серый А.В., Ардашова Н.Ю. Связь приверженности к терапии с показателями психологического статуса пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. Доктор.Ру. 2017; 5 (134): 36–41.

REFERENCES

1. Khandaker G.M., Zuber V., Rees J.M.B., Carvalho L., Mason A.M., Foley C.N., Gkatzionis A., Jones P.B., Burgess S. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. Molecular Psychiatry 2020; 25(7):1477-1486. doi:10.1038/s41380-019-0395-3.

2. Pogosova G.V. Depression - a Risk Factor for Coronary Heart Disease and a Predictor of Coronary Death: 10 Years of Scientific Research. Cardiology. 2012; 52 (12): 4-11. (In Russian)

3. Nonka T.G. The clinical course of coronary heart disease, heart rate variability, structural changes in the brain in patients with myocardial infarction in combination with depression [dissertation]. Tomsk: State Institution "Research Institute of Cardiology of the Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences"; 2011g. (In Russian)

4. Lebedeva E.V., Nonka T.G., Repin A.N. SHishneva E.V., Schastnyj E.D., Simutkin G.G., Levchuk L.A.Modern psychocardiology. Tomsk: Publishing house LLC Integral binding; 2019. 160 p. (In Russian) ISBN: 978-5-6041467-1-2.

5. WHO. News bulletin. Depression. Let's talk. Electronic scientific journal. "Social aspects of population health". 2017; 54 (2). (In Russian)

6. Khandaker G.M., Zuber V., Rees J.M.B., Carvalho L., Mason A.M., Foley C.N., Gkatzionis A., Jones P.B., Burgess S. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. Molecular Psychiatry; 2020; 25 (7): 1477-1486. doi: 10.1038/s41380-019-0395-3.

7. Patel H., Mazur W., Williams K.A. Sr, Kalra D.K. Myocardial viability-State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? Trends Cardiovasc Med. 2018; 28 (1): 24-37. doi:10.1016/j. tcm.2017.07.001.

8. Pushkarev G.S., Kuznetsov V.A., Fisher Y.A., Soldatova A.M., Sapozhnikova A.D., Enina T.N. Effect of depressive symptoms on the risk of death from all causes in patients with chronic heart failure who underwent cardiac resynchronization therapy. Cardiology. 2019; 59 (1): 5-11. (In Russian) doi:10.18087/cardio.2019.1.10211.

9. Kornetov N.A., Lebedeva E.V. Depressive disorders in patients after myocardial infarction. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2003; 5: 195-198. (In Russian)

10. Smulevich A.B. Depression in mental and somatic disease. 4nd ed. Moscow: Medical Information Agency; 2015. 640 p. (In Russian) ISBN: 978-5-9986-0221-4.

11. Lebedeva E.V., Schastny E.D., Simutkin G.G., Repin A.N., Nonka T.G. Clinical characteristics of affective disorders and the effectiveness of antidepressant therapy in patients with chronic coronary heart disease. Bulletin of Siberian medicine. 2018; 17 (4): 85-93. (In Russian) doi:10.20538/1682-0363-2018-4-85-93.

12. Spurgeon L., James G., Sackley C. The Hospital Anxiety and Depression Scale: a pilot study to examine its latent structure and the link between psychological state and symptom severity in transient ischaemic attack patients. Psychol Health Med. 2016; 21 (5): 632-8. doi: 10.1080/13548506.2015.1074711.

13. Arat S., de Cock D., Moons P., Vandenberghe J., Westhovens R. Modifiable correlates of illness perceptions in adults with chronic somatic con-ditions: A systematic review. Res Nurs Health. 2018; 41 (2): 173-84. doi:10.1002/nur.21852.

14. Palacios .J, Khondoker M., Mann A., Tylee A., Hotopf M. Depression and anxiety symptom trajectories in coronary heart disease: Associa-tions with measures of disability and impact on 3-year health care costs. J Psychosom Res. 2018; 104: 1-8. doi: 10.1016/j.jpsy-chores.2017.10.015.

15. Drobyzhev M.Yu., Serdyuk O.V., Ovchinnikov A.A., Kikta S.V., Retyunsky K.Yu. Pathogenetic and pharmacological approach when choosing antidepressants. Social and clinical psychiatry. 2014; 24 (2): 86-91. (In Russian)

16. Drobizhev M. Yu., Ovchinnikov A. A, Kikta S. V. Mechanisms of action of antidepressants and the pathogenesis of mental disorders. What are the matches? Social and clinical psychiatry. 2017; 27 (3): 94-101. (In Russian)

17. Statsenko M. E., Tyshenko I. A. Pathogenesis and treatment options for comorbid depression in patients with coronary heart disease: a view of a cardiologist. Medicinal Bulletin. 2018; 12 (1): 28-34. (In Russian)

18. Ushkalova E.A., Ushkalova A.V. Pharmacotherapy for depression in cardiac patients. Difficult patient. 2006; 1: 51-57. (In Russian)

19. Baranov A.P., Strutinsky A.V., Oinotkinova O.Sh., Baranova A.A., Trishina V.V., Golubev Yu.Yu., Kruzhalov A.N. Treatment options for anxiety and depressive disorders in patients with chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology.

2017; 22 (1): 128-135. (In Russian) doi:10.15829/1560-4071-2017-1-128-135.

20. Medvedev V.E. Prospects for the use of melatonergic drugs in the treatment of depression in patients with cardiovascular disease. Psychiatry and psychopharmacotherapy them. P. B. Gannushkina. 2010; 03: 17-22. (In Russian)

21. Shimohina N.Y., Petrova M.M., Savchenko A.A., Chernyaeva M.S. Agomelatine in the treatment of anxiety and depressive disorders in patients with ischemic heart disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017; 13 (1): 116-123. (In Russian) doi.10.20996/1819-6446-2017-13-1-116-123

22. Gayfullina R., Kim Z., Streltsova L., Mustafina E., Khayatova Z., Pavlova M. Valdoxan in the complex treatment of patients with coronary artery disease.Doctor. 2012; 9: 78-82 (In Russian)

23. Mikhailovich A.I., Yanushko P.S. Possibilities of using agomelatine in the treatment of anxiety-depressive disorders in patients with unstable angina pectoris. Bulletin of medical Internet conferences. 2014; 4 (4). (In Russian) ISSN 2224-6150

24. Statsenko M.E., Shilina N.N., Turkina S.V. The efficiency of Valdoxan use in the rehabilitation period after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus and anxiety-depressive disorders. Psychiatry and psychopharmacotherapy them. P. B. Gannushkina. 2012; 6: 8-13. (In Russian)

25. Poponina T.M., Gunderina K.I., Poponina Y.S., Soldatenko M.V. The effect of agomelatine on heart rate variability in patients with anxiety-depressive disorders who suffered acute coronary syndrome. The Siberian Medical Journal. 2018; 33 (3): 36-45. (In Russian) doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-3-36-45

26. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Schneider W.J., Stein P.K. RR variability in healthy, middle–aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. Circulation. 1995. Vol. 7. P. 1936–1943. doi: 10.1161/01.cir.91.7.1936.

27. Sumin A.N., Shushunova O.V., Arhipov O.G. Autonomic nervous system adaptations in patients with arterial hypertension and their correlations with clinical and echocardiographic parameters. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017; 6 (4): 6-13. (In Russian) doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-6-13

28. Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier D., Veith R.C., Carney R.M., Burg M.M., Kaufmann P.G., Shuster J., Mellman T., Blumenthal J.A., Krishnan R., Jaffe A.S.; ENRICHD Investigators. Effects of Antidepressant Medication on Morbidity and Mortality in Depressed Patients After Myocardial Infarction. ENRICHD trial Arch. Gen. Psychiatry. 2005; 62: 792-798. doi: 10.1001/archpsyc.62.7.792.

29. Trofimova O.V., Tochilov V.A., Baldueva S.A. Paxil (paroxetine) treatment for anxious depression in patients with an early post-infarction period. Attending doctor. 2003; 7: 76-78. (In Russian)

30. Pomeshkina S. A., Bezzubova V.A., Solodukhin A. V., Sery A. V., Ardashova N. Yu. Linkages between Compliance and Mental Status in Patients after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Doctor.Ru. 2017; 5 (134): 36–41. (In Russian)

Для цитирования: *Нонка Т.Г., Лебедева Е.В., Репин А.Н. Особенности вариабельности ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с депрессивными расстройствами. Влияние агомелатина на вариабельность ритма сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(1): 40-49. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-40-49*

To cite: *Nonka T.G., Lebedeva E.V., Repin A.N. Effects of agomelatine on heart rate variability in patients with coronary artery disease and depression. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(1): 40-49. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-40-49*

УДК 616.12+614.2
DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-1-50-54

THERE IS A LOW RATE OF MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN CHEST PAIN PATIENTS WITH A MODERATE RISK HEART SCORE REFERRED FROM URGENT CARE FOR EXPEDITED OUTPATIENT CARDIOLOGY EVALUATION: A MULTI-CENTER STUDY

S. Barbarash[1], D. Lebron-Gallagher[1], H. Julson[1], M.B. Weinstock[2, 3]

[1] Southwest Medical, Part of OptumCare, 888 S, Rancho Dr, Las Vegas, Nevada 89106, USA; [2] Adena Health System, 272, Hospital Rd, Chillicothe, Ohio 45601, USA; [3] The Ohio State University Wexner Medical Center, 410 W, 10th Ave, Columbus, Ohio 43210, USA

Highlights

This was the first experience of an expedited outpatient cardiology evaluation for stable patients who present to urgent care with chest pain and HEART score 4–6. This approach was proven to be safe, effective, and associated with low risk of myocardial infarction and no death due to delay of care during 6 weeks of follow-up.

Background	The HEART score is an effective method of risk stratifying emergency department (ED) patients with chest pain. The rate of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with moderate HEART score referred from an urgent care (UC) for an expedited outpatient cardiology evaluation for 11 months was described in 133 patients in a previous study. This is a follow-up study with 18 months of data and 206 patients.
Aim	The primary outcome was to examine the rate of MACE when patients with moderate HEART score were referred for an expedited outpatient cardiology follow-up after evaluation in urgent care. The secondary outcome was to determine if there is a decrease in rate of ED transfer after this protocol was introduced.
Methods	A cross-sectional study was conducted by a multispecialty group in Las Vegas, Nevada, which included 206 patients with a HEART score of 4 to 6 (i.e.: moderate risk) who presented to one of five UC centers with chest pain or an anginal equivalent. A streamlined evaluation protocol to assess each HEART score component was adopted by all UC providers to facilitate an expedited outpatient cardiology follow-up, as an alternative to referral to the emergency department. Data was collected from February 14, 2019 through August 13, 2020. The population was followed for 6 weeks with a primary endpoint of MACE determined by electronic medical record review and direct phone contact with patients. Outcomes were confirmed in 98% of patients. Chest pain transfer data was compared between 12 months prior to implementing HEART protocol and 18 months of data analysis while using the new protocol.
Results	Over the course of 18 months, 206 patients with a moderate risk HEART score were referred to outpatient cardiology in an expedited manner. The average age was 65 with 53% female and 47% male patients. 150 patients (73% of the 206) were seen within 3 days, 114 (55%) underwent stress testing, 6 (3%) had coronary computed tomography angiogram, and 6 (3%) received an invasive coronary angiogram. Five patients were found to have MACE: one patient who had a non-ST-elevation myocardial infarction and subsequent coronary stent, two patients were found to have obstructive disease after coronary angiography with subsequent coronary artery bypass graft, one patient had an abnormal stress test and subsequent coronary stent, and one patient had critical mitral stenosis, multi-vessel coronary artery disease and underwent coronary artery bypass graft with mitral valve replacement with complications of renal failure and COVID-19 and expired. The emergency department referral rate declined by 21%.
Conclusion	Patients with a moderate risk HEART score referred from UC for an expedited outpatient cardiology evaluation had a low rate of MACE and no deaths due to delay of care. There was also a significant decrease in the rate of ED referrals.

Keywords Chest pain • HEART • Risk stratification • Outpatient cardiology

Received: *03.12.2020;* ***received in revised form:*** *27.12.2020;* ***accepted:*** *17.01.2021*

Corresponding author: *Svetlana Barbarash, sbarbarash@yahoo.com; address: 888 S, Rancho Dr, Las Vegas, NV, 89106, United States*

Abbreviations

CABG – coronary artery bypass graft
ED – emergency department
MACE – major adverse cardiovascular event
MVR – mitral valve replacement
nSTEMI – non-ST-elevation myocardial infarction
UC – urgent care

Introduction

The HEART score is a risk-stratification tool for assessing the likelihood that a patient with chest pain will experience a clinically important, irreversible cardiac event (i.e., myocardial infarction, revascularization, or cardiac death). Each component of the HEART score is assigned a point value between 0 and 2, depending on the extent of the abnormality. A total HEART score between 0 and 3 represents a 2.5% risk for an event, while a score >7 carries a 72.7% risk [1].

The advent of the HEART score [1] and it's validation [2, 3], has resulted in a more appropriate disposition of low risk patients (HEART score 0–3) due to a low risk of a major adverse cardiovascular event (MACE), as defined by revascularization, myocardial infarction, or death within 4–6 weeks. In over 2,440 patients Backus et al showed a 1.7% risk of MACE in low-risk patients in the Netherlands [3] though a recent analysis of North American patients has shown a lower rate of 0.8% [4].

MACE outcomes for patients in the moderate-risk HEART category (score of 4–6), in the Netherlands were shown to be 17% [3], with a recommendation of admission for further evaluation, but less is known about the safety of an expedited outpatient evaluation. In 2018, the American College of Emergency Physicians (ACEP) published a practice guideline for patients seen in the emergency department with a negative evaluation for chest pain, recommending follow-up within 1–2 weeks, and an acceptable miss rate of MACE of 1–2% (ACEP 2018 policy statement) [5].

The rate of MACE in patients with chest pain and a moderate risk HEART score presenting to an Urgent Care center is unknown. The primary outcome of this study is to examine the rate of MACE after a negative urgent care (UC) evaluation, when this group is referred for an expedited outpatient cardiology follow-up within 3 days. The secondary outcome is to determine the change in emergency department (ED) referral rate after the protocol for expedited outpatient follow-up was introduced.

Methods

A cross-sectional retrospective study was conducted at five UC locations. Two hundred six consecutive patients who presented to UC with chest pain or anginal-equivalent (such as jaw or throat pain with exertion) from February 14, 2019 to August 13, 2020 and were assigned a HEART score 4–6 were included. Patients under the age of 18 or those with positive troponin, paced rhythm, left bundle branch block, significant ST-segment deviation on electrocardiogram, escalating angina or unstable vital signs were excluded.

Conventional troponin I was used. Only one troponin was done if the initial value was <0.03 ng/dl. The troponin (trop) was repeated for values 0.03–0.06 ng/dl (Fig. 1).

Patients were seen by UC providers including physicians, mostly board certified in Family Medicine, and advanced practice clinicians, both physician assistants and nurse practitioners. In cardiology follow-up, patients were seen by cardiologists (if new patients to the practice) or advanced practice clinicians (if established patients).

UC clinicians followed a predefined protocol with disposition recommendations for patients with an intermediate HEART risk score (4–6) to be scheduled for an expedited cardiology consultation within 3 days of discharge.

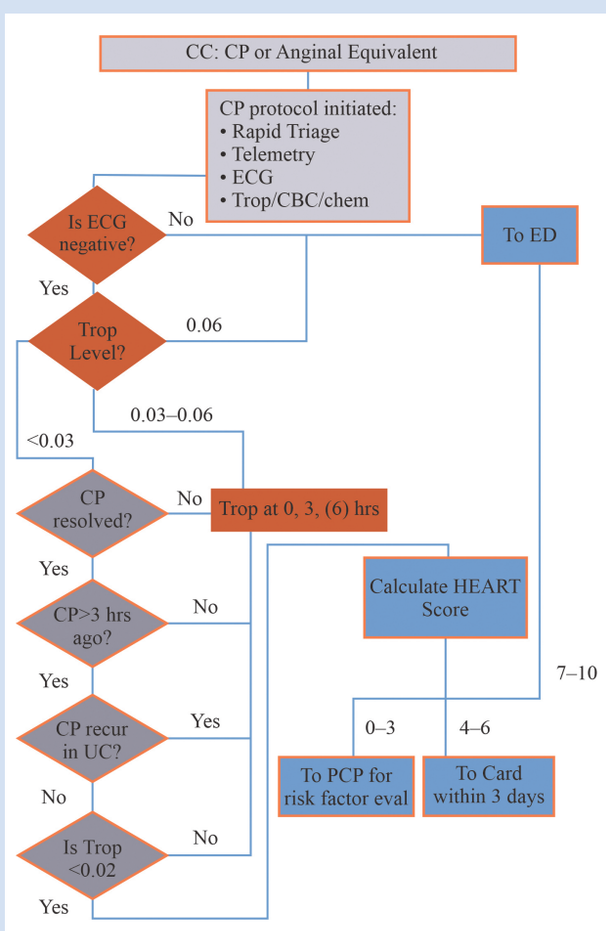


Figure 1. Protocol for disposition of urgent care patients with chest pain

Note: *CBC – complete blood count; CC – chief complaint; CP – chest pain; ED – emergency department; ECG – electrocardiography; PCP – primary care physician; UC – urgent care.*

The cardiology department created appointments for these patients to be scheduled directly by the UC staff. During the cardiology consultation, additional disposition decisions were made including medical treatment, outpatient stress testing, echocardiography, coronary computed tomography angiography or a conventional coronary angiography.

The TIMI [6] protocol was used for risk stratifications of patients presenting to UC with chest pain or angina equivalent, prior to institution of new HEART model in February 2019. Thus, the percentage of ED referral was compared between the times when each protocol was used.

The study was approved by UnitedHealth Group Office of Human Research Affairs on June 18, 2020.

Results

Data was collected from February 14, 2019 through August 13, 2020. The average age was 65 with 109 female (53%) and 97 male (47%) patients. The population was followed with primary endpoint of MACE at 6 weeks determined by electronic medical record review and direct phone contact with patients (Table 1).

Over the course of 18 months, 206 patients with a negative UC evaluation and a moderate risk HEART score were referred for an expedited cardiology follow-up. Of the 206 patients referred for outpatient evaluation, 171 presented for the appointment; of these 150 (73% of the 206) were seen within 3 days. Of 206 patients, 114 (55%) underwent stress testing, 6 (3%) had coronary computed tomography angiogram, 6 (3%) received an invasive coronary angiogram.

Five patients were found to have MACE: one patient who had a non-ST-elevation myocardial infarction (nSTEMI) and subsequent coronary stent in right coronary artery, two patients were found to have obstructive disease after coronary angiography with subsequent coronary artery bypass graft (CABG), one patient had an abnormal stress test and subsequent stent in left anterior descending artery and one patient had critical mitral valve stenosis, multivessel coronary artery disease and underwent CABG with mitral valve replacement (MVR). That patient was the only death identified one week following CABG/MVR complicated by renal and respiratory failure and COVID-19 (Table 2).

The secondary outcome was to determine if this protocol decreased referrals to the ED. Institution of the outpatient HEART protocol from February 14, 2019 through August 13, 2020, decreased the rate of ED referral rate by 21%, compared to February 14, 2018 and February 13, 2019 (Fig. 2).

The number of UC presentations for chest pain from February 14, 2018 to February 13, 2019 was 3,330 with 466 transfers to the ED (14%). After introduction of the protocol (on February 14, 2019), UC visits for chest pain and referrals were reassessed: from February 14, 2019 to August 13, 2020 there were 4,721 presentations for chest pain with 519 transfers (11%) representing a 21% reduction in referrals to the ED (Z statistic -4.6992, $p<0.00001$, 95% confidence interval).

Discussion

Though clinicians still have considerable concern for MACE when discharging patients from ED with chest pain [7], the practice of referring patients with a low risk HEART score for outpatient evaluation

Table 1. Patient demographics

Average age (yrs)	65
Females	109 (53%)
Males	97 (47%)
HEART score:	
4	124 (60%)
5	64 (31%)
6	18 (9%)
Arteriosclerosis	81 (40%)
Hypertension	152 (73%)
Diabetes mellitus	70 (34%)
Dyslipidemia	164 (80%)
Obesity	42 (36%)
Tobacco abuse	33 (16%)
CVA/TIA	18 (9%)

Note: *CVA – cerebrovascular accident; TIA – transient ischemic accident.*

Table 2. Patients referred for expedited outpatient cardiology follow-up with MACE within 6 weeks

Patient age and sex	Symptoms	HEART score	Positive components	Time to cardiology evaluation, days	Diagnostic test	MACE outcome
70, M	CP at rest, relieved w/ NTG	6	History: 2 Age: 2 Risk: 2	2	LHC: multivessel CAD	CABG
68, M	CP w/ exertion for 3 mo			3	Nuclear stress, LHC: severe LAD disease	DES to LAD
67, M	Throat pain w/exercise for 2 wk			1	Delayed stress test scheduling, LHC: severe RCA disease	nSTEMI 12 days later, DES to RCA
65, F	Chest pressure at night, DOE		History: 1 ECG: 1 Age: 2 Risk: 2	2	LHC: multivessel CAD	CABG
54, M	Chest pain with CHF	4	History: 1 ECG: 1 Age: 1 Risk: 1		Echo: critical mitral stenosis LHC: multivessel CAD	Expired after CABG with MVR Hypoxic COVID+

Note: *CABG – coronary artery bypass graft; CAD – coronary artery disease; CHF – congestive heart failure; CP – chest pain; DES – drug eluting stent; DOE – dyspnea on exertion; ECG – electrocardiography; LAD – left anterior descending; LHC – left heart catheterization; MACE – major adverse cardiovascular event; MVR – mitral valve replacement; nSTEMI – non-ST-elevation myocardial infarction; NTG – nitroglycerin; RCA – right coronary artery.*

has become more widely accepted. Less is known about the risk of patients with a moderate risk HEART score and safety of referring them from UC for an expedited outpatient cardiology evaluation.

After introduction of a protocol to evaluate UC patients with chest pain as outpatients, over a span of 18 months, only 5 of 206 patients had a MACE; one with a positive stress test and subsequent stent to the left anterior descending, two with subsequent CABGs, one who returned and was found to have an nSTEMI (note that the outpatient referral deviated from the instituted protocol with a delay in scheduling of the stress test), and one patient with critical mitral stenosis and congestive heart failure who was found to have severe coronary artery disease, underwent CABG with MVR and ultimately expired from his medical condition and COVID-19.

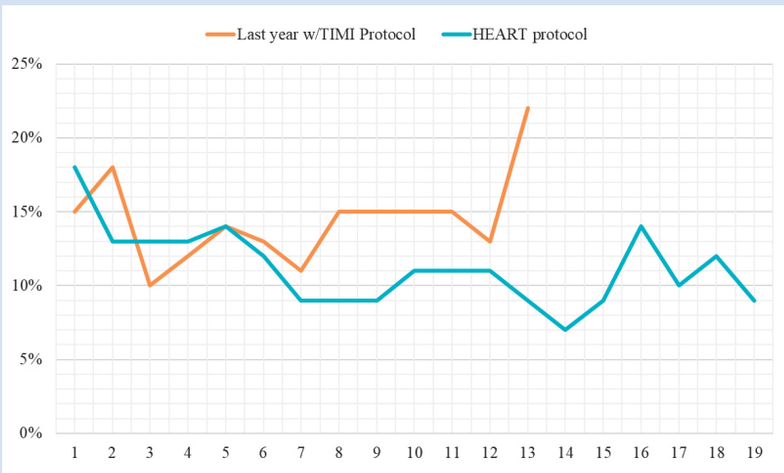


Figure 2. Emergency department referral percentages comparing the last 12 months of TIMI (2/14/2018 to 2/13/2019) to the time since implementation of HEART protocol (2/14/2019 to 8/13/2020) for chest pain risk stratification

It is the consensus of these authors that the patient did not expire due to a delay in care as he was seen by a cardiologist 2 days after presenting to urgent care, an echocardiogram done 2 days later showed severe stenosis of a bioprosthetic mitral valve implanted 11 years earlier, and he was then admitted to the hospital in stable condition. His surgery was postponed by 10 days due to worsening of baseline abnormal renal function and unfortunately expired due to postoperative complications of renal failure and COVID-19 with a cardiac arrest about 10 days after the surgery.

The risk of MACE in patients after a negative evaluation is low, with one of the primary considerations being missed myocardial infarction. Hess et al demonstrated a low rate of adverse outcomes in patients with nSTEMI with a rate of sudden cardiac death of 0.79% in the six months following diagnosis. Even in the ED setting, there is an exceedingly low risk of clinically relevant cardiac events including ST-elevation myocardial infarction, life-threatening arrhythmia, cardiac arrest and death [8]. After a negative evaluation for chest pain, patients are able better understand their individual risk and to make decisions using a shared decision-making model [9, 10].

To our knowledge, this is the first study to evaluate MACE outcomes and decreased ED referrals in UC patients after the institution of a protocol for expedited outpatient referral to cardiology over 18 months of time.

Institution of the protocol resulted in a 21% decrease in patients referred from the UC to the ED, with subsequent potential implications including reduced cost, decreased resource utilization, less patient inconvenience and potential for over-testing and false positive results.

Limitations include missed MACE outcomes with the 2% of patients who were not able to be contacted. We did not evaluate for adverse cardiac events after the cardiology visit such as complications from a cardiac catheterization or a procedure. Past studies have shown that there is some clinician variation in calculation of the HEART score [11, 12], this study did not standardize the calculation and we did not examine for physician variation. Some patients who did not follow-up may have had an unrecognized MACE such as a silent myocardial infarction. This study is a follow up 18 month data from a study published previously with 11 month data [13].

Conclusions

Patients with a moderate risk HEART score referred from UC for an expedited outpatient cardiology evaluation had a very low rate of MACE outcomes and no deaths from delayed care. The referral rate to the ED decreased by 21% during the study period. Expedited outpatient cardiology referral for UC patients with chest pain and moderate risk HEART score appears to be a reasonable approach for this patient population.

Conflict of interest

S. Barbarash declares no conflict of interest related to this article. D. Lebron-Gallagher declares no conflict of interest. H. Julson declares no conflict of interest. M.B. Weinstock declares no conflict of interest.

Funding

The authors declare that there is no funding related to this article.

Acknowledgments

The authors would like to thank Robert Korkow, MBA, Senior Data Engineer, Healthcare Economics department, Southwest Medical, part of OptumCare; Margaret Huffman, Associate Project Manager, Southwest Medical, part of OptumCare; Julia Somerville-Reeser, RN, BSN, RN-BC, Cardiology Manager, Southwest Medical, part of OptumCare.

Author Information Form

Svetlana Barbarash, MD, Fellow of the American College of Cardiology, Cardiologist, Department of Cardiology, Southwest Medical, part of OptumCare, Las Vegas, Nevada, USA; **ORCID** 0000-0003-1717-9257

Dolores Lebron-Gallagher, MS, Physician Assistant – Certified, Department of Cardiology, Southwest Medical, part of OptumCare, Las Vegas, Nevada, USA

Hollis Julson, MD, Department of On Demand Medicine, Southwest Medical, part of OptumCare, Las Vegas, Nevada, USA; **PMID** 18019873

Michael B. Weinstock, MD, Director of Medical Education and Research, Adena Health System, Chillicothe, Ohio, United States of America; an adjunct professor of Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine, Wexner Medical Center at The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA; **ORCID** 0000-0003-4604-6146

Author Contribution Statement

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

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

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

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

REFERENCES

1. Six A.J., Backus B.E., Kelder J.C. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. Neth Heart J. 2008; 16 (6): 191-6. doi: 10.1007/BF03086144

2. Backus B.E., Six A.J., Kelder J.C., Mast T.P., van den Akker F., Mast E.G., Monnink S.H., van Tooren R.M., Doevendans P.A. Chest Pain in the Emergency Room: A Multicenter Validation of the HEART Score. Crit Pathways in Cardiol 2010;9: 164–169. doi: 10.1097/HPC.0b013e3181ec36d8.

3. Backus B.E., Six A.J., Kelder J.C., Bosschaert M.A., Mast E.G., Mosterd A., Veldkamp R.F., Wardeh A.J., Tio R., Braam R., Monnink S.H., van Tooren R., Mast T.P., van den Akker F., Cramer M.J., Poldervaart J.M., Hoes A.W., Doevendans P.A. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. International Journal of Cardiology 168 (2013) 2153–2158. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.255.

4. Laureano-Phillips J., Robinson R.D., Aryal S., Blair S., Wilson D., Boyd K., Schrader C.D., Zenarosa N.R., Wang H. HEART Score Risk Stratification of Low-Risk Chest Pain Patients in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Emerg Med. 2019;74(2):187-203. doi: 10.1016/j.annemergmed.2018.12.01

5. Tomaszewski C.A., Nestler D., Shah K.H., Sudhir A., Brown M.D. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Emergency Department Patients With Suspected Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Suspected Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. Ann Emerg Med. 2018 Nov; 72(5):e65-e106. doi: 10.1016/j.annemergmed.2018.07.045.

6. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J., McCabe C.H., Horacek T., Papuchis G., Mautner B., Corbalan R., Radley D., Braunwald E. The IMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA. 2000; 284(7):835-42. doi: 10.1001/jama.284.7.835.

7. Than M., Herbert M., Flaws D., Cullen L., Hess E., Hollander J.E., Diercks D., Ardagh M.W., Kline J.A., Munro Z., Jaffe A. What is an acceptable risk of major adverse cardiac event in chest pain patients soon after discharge from the emergency department? a clinical survey. Int J Cardiol. 2013;166(3):752-754 doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.171.

8. Weinstock M.B., Weingart S., Orth F., VanFossen D., Kaide C., Anderson ,. Newman D.H. Risk for clinically relevant adverse cardiac events in patients with chest pain at hospital admission. JAMA Intern Med. 2015; 175:1207-1212. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1674.

9. Hess E.P., Hollander J.E., Schaffer J.T., Kline J.A., Torres C.A., Diercks D.B., Jones R., Owen K.P., Meisel Z.F., Demers M., Leblanc A., Shah N.D., Inselman J., Herrin J., Castaneda-Guarderas A., Montori V.M. Shared decision making in patients with low-risk chest pain: prospective randomized pragmatic trial. BMJ. 2016;355:i6165 doi: 10.1136/bmj.i6165.

10. Hess E.P., Knoedler M.A., Shah N.D., Kline J.A., Breslin M., Branda M.E., Pencille L.J., Asplin B.R., Nestler D.M., Sadosty A.T., Stiell I.G., Ting H.H., Montori V.M. The chest pain choice decision aid. A randomized trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5:251–9. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964791.

11. Dubin J., Kiechle E., Wilson M., Timbol C., Bhat R., Milzman D. Mean HEART scores for hospitalized chest pain patients are higher in more experienced providers. Am J Emerg Med. 2017;35:122–125. doi: 10.1016/j.ajem.2016.10.037.

12. Wu W.K., Yiadom M.Y., Collins S.P., Self W.H., Monahan K. Documentation of HEART score discordance between emergency physician and cardiologist evaluations of ED patients with chest pain. Am J Emerg Med. 2017; 35:132–135. doi: 10.1016/j.ajem.2016.09.058.

13. Barbarash S., Lebron-Gallagher D., Julson W.M. A multicenter study of the rate of MACE in chest pain patients with a moderate HEART risk score referred from urgent care for an expedited outpatient cardiology evaluation. JUCM .2020; 9: 31-35. Available at: https://www.jucm.com/a-multicenter-study-of-the-rate-of-mace-in-chest-pain-patients-with-a-moderate-heart-risk-score-referred-from-urgent-care-for-an-expedited-outpatient-cardiology-evaluation/

To cite: *Barbarash S., Lebron-Gallagher D., Julson H., Weinstock M.B. There is a low rate of major adverse cardiovascular events in chest pain patients with a moderate risk heart score referred from urgent care for expedited outpatient cardiology evaluation: a multi-center study. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(1): 50-54. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-50-54*

УДК 616.13-004.6-036.8
DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-1-55-64

ПУТИ СНИЖЕНИЯ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ПОЗИЦИИ КАРДИОЛОГА

А.Н. Сумин, Ю.Д. Медведева, А.В. Щеглова, Л.С. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• В статье обсуждается приоритетное диспансерное наблюдение у кардиолога больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей на протяжении трехлетнего периода.

Цель	Изучить факторы прогрессирования атеросклероза артерий нижних конечностей при трехлетнем наблюдении больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК).
Материалы и методы	Объектом исследования явился контингент больных ОААНК, проходивших амбулаторное наблюдение с 2010 по 2016 г. (n = 585). Период наблюдения составил три года. Больные были разделены на две группы: I группа – 225 пациентов с благоприятным течением периферического атеросклероза, II группа – 303 пациентов с неблагоприятным течением периферического атеросклероза. Разделение на группы проводили исходя из анамнеза (уменьшение дистанции безболевой ходьбы в течение трех лет, ампутация) и/или данных дуплексного сканирования артерий нижних конечностей (значимое прогрессирование стенозов ≥20% в течение трех лет).
Результаты	Выявлено, что 87,1% больных первой группы и 70,63% больных второй группы наблюдались у кардиолога на протяжении трех лет (p<0,0001). На диспансерном учете у сосудистого хирурга состояли 69,33% пациентов группы с благоприятным исходом и 61,39% пациентов группы с неблагоприятным исходом (p = 0,058). В течение трех лет жесткие конечные точки развились у 47 (8,9%) пациентов: зарегистрированы 18 смертей, 14 инфарктов миокарда, 15 инсультов по ишемическому типу. Реваскуляризация миокарда проведена 25 больным. Приверженность лечению в течение трех лет была достоверно выше у пациентов с благоприятным течением: 57,33 против 45,21% (p = 0,006). В результате построения многофакторной модели логистической регрессии выявлено, что существенно улучшали прогноз приверженность лечению на протяжении трех лет (p = 0,0009) и наблюдение у кардиолога (p<0,001).
Заключение	При наблюдении за больными ОААНК в течение трех лет неблагоприятное течение периферического атеросклероза отмечено в 57% случаев. Данные результаты показывают, что диспансерное наблюдение у кардиолога больных ОААНК не только способствует снижению числа кардиоваскулярных событий, но и приводит к более благоприятному течению процесса в артериях нижних конечностей.

Ключевые слова Периферический атеросклероз • Наблюдение у кардиолога

Поступила в редакцию: *10.11.2020;* ***поступила после доработки:*** *07.12.2020;* ***принята к печати:*** *20.01.2021*

APPROACHES TO REDUCE THE RISK OF PROGRESSION OF PERIPHERAL ARTERY DISEASE FROM THE STANDPOINT OF A CARDIOLOGIST

A.N. Sumin, Yu.D. Medvedeva, A.V. Shcheglova, L.S. Barbarash

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Для корреспонденции: *Алексей Николаевич Сумин, sumian@kemcardio.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002*

Corresponding author: *Alexey N. Sumin, sumian@kemcardio.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Highlights

• The article reports the 3-year results of outpatient care provided by cardiologists to patients with obliterating atherosclerosis of the lower limb extremities.

Aim	To determine the factors contributing to the progression of peripheral artery diseases in patients receiving outpatient care within the 3-year follow-up.
Methods	585 patients with peripheral artery disease undergoing outpatient treatment in the period from 2010 to 2016 were recruited in a study. The follow-up period was three years. Patients were divided into two groups: Group 1 patients (n = 225) with a favorable course of peripheral atherosclerosis, and Group 2 patients (n = 303) with an unfavorable course of peripheral atherosclerosis. Patients were assigned to the groups based on their medical history (a decrease in pain-free walking distance within three years, amputation) and/or data of duplex scanning of the lower extremity arteries (significant progression of stenosis ≥20% over three years).
Results	87.1% of patients from Group 1 and 70.63% of patients from Group 2 visited cardiologists regularly within 3 years ($p<0.0001$). A total of 69.33% of patients from Group 1 and 61.39% of patients from Group 2 ($p = 0.058$) visited vascular surgeons within the follow-up period. Within three years, 47 (8.9%) patients achieved hard endpoints. Of them, 18 deaths, 14 myocardial infarctions, and 15 ischemic strokes. 25 patients underwent myocardial revascularization. Adherence to treatment within 3-years follow-up was significantly higher in patients with a favorable course (57.33% vs. 45.21%, $p = 0.006$). Multivariate logistic regression reported that adherence to treatment years ($p=0.0009$) and regular visits to cardiologists ($p<0.001$) significantly improved the 3-year prognosis in patients with peripheral artery disease.
Conclusion	57% of patients had an adverse course of peripheral atherosclerosis within 3-years follow-up. These results show that regular outpatient examinations of patients with peripheral atherosclerosis by cardiologists allow prescribing optimal drug therapy and reducing the risk of atherosclerosis progression.

Keywords Peripheral atherosclerosis • Outpatient examinations • Cardiologists

Received: *10.11.2020;* ***received in revised form:*** *07.12.2020;* ***accepted:*** *20.01.2021*

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ДИ – доверительный интервал
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей
ОР – относительный риск
ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей

Введение

У больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) существенное место занимают хирургические методы лечения: в неотложных состояниях операция позволяет спасти конечность, а плановая своевременная реваскуляризация способствует улучшению качества жизни и прогноза у данной категории больных [1, 2]. Неудивительно, что такие пациенты наблюдаются у врачей хирургического профиля, задачей которых становится правильный и своевременной выбор тактики хирургического лечения, а также наблюдение пациента в послеоперационном периоде. Кроме того, у больных ОААНК отмечается повышенный риск кардиоваскулярной смертности преимущественно из-за развития кардиальных и церебральных осложнений (вследствие высокой частоты поражения коронарного и цереброваскулярного артериальных бассейнов), а не прогрессирования атеросклероза артерий нижних конечностей.

В настоящее время известно, что оптимальная медикаментозная терапия у больных ОААНК способствует улучшению прогноза [3–6], однако актуальной остается проблема адекватного назначения такого лечения при амбулаторном наблюдении пациентов [7]. Специалисты хирургического профиля в меньшей степени готовы назначать и адекватно корригировать медикаментозную терапию [8]

– в случае наблюдения пациентов с ОААНК кардиологи справляются с этой задачей эффективнее [9]. В частности, это показано в ранее опубликованных исследованиях нашего НИИ [10, 11]. Тем не менее не следует недооценивать риск прогрессирования поражения артерий нижних конечностей у больных с симптомами перемежающейся хромоты: как показали результаты метаанализа B. Sigvant, вероятность развития заболевания заметно выше, чем принято считать [12]. Поэтому остается актуальным вопрос, приводит ли наблюдение больных ОААНК у кардиолога к ухудшению состояния артерий нижних конечностей при благоприятном влиянии на кардиоцеребральные события.

Цель настоящего исследования – изучить факторы прогрессирования атеросклероза артерий нижних конечностей при трехлетнем наблюдении больных ОААНК.

Материал и методы

Объектом исследования явился контингент больных ОААНК, проживающих в двух городах Кемеровской области (n = 585). В исследование включали пациентов до 70 лет, у которых по данным цветового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей выявлено стенотическое поражение ≥50% хотя бы одной магистральной артерии; при наличии реконструктивных операций в анамнезе и без тяжелой соматической патологии, которая могла препятствовать мобильности пациента. Жители Новокузнецка – 131 пациент: 55% мужчин и 45% женщин, медиана возраста составила 61 год (от 55 до 64 лет). Все пациенты периодически наблюдались у сосудистого хирурга ГБУЗ КО «НГКБ № 29» в 2010–2013 и 2013–2016 гг. Жители Кемерова – 454 пациента: 81,50% мужчин и 18,5% женщин, медиана возраста составила 63 года (от 59 до 67 лет). Помимо динамического наблюдения сосудистым хирургом пациенты дополнительно осмотрены и обследованы кардиологом в рамках регистра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша» с 2010 по 2013 и с 2013 по 2016 г.

Период наблюдения составил три года. Удалось получить данные о 90,5% больных (n = 528). Сбор информации, в том числе данные о приверженности лечению (прием препаратов), осуществляли с помощью ретроспективной оценки амбулаторных карт в медицинской информационной системе «АРЕНА», при непосредственном визите к кардиологу, а также по телефону или запросу в органы ЗАГС Кемеровской области. Больные разделены на две группы: I группа – 225 больных с благоприятным течением заболевания, II группа – 303 больных с неблагоприятным течением. Разделение на группы проводили исходя из анамнеза (уменьшение дистанции безболевой ходьбы в течение трех лет, ампутация) и/или данных дуплексного сканирования артерий нижних конечностей (значимое прогрессирование стенозов ≥20%, в течение трех лет).

При обследовании больных оценивали клинико-анамнестические данные, использовали лабораторные (липидный спектр, глюкоза) и инструментальные (рентгеноконтрастная ангиография, ультразвуковое дуплексное сканирование, эхокардиография) методы исследования.

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения, все пациенты подписывали информированное согласие на участие в регистре.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы с межквартильным интервалом. Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Для сравнения двух количественных признаков использовали U-критерий Манна – Уитни, для сравнения частот – критерий Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерий $\chi 2$ с поправкой Йетса. Независимые предикторы развития неблагоприятного течения определяли построением одно- и многофакторных моделей логистических регрессий. Предварительно оценивали возможные корреляционные связи между предполагаемыми предикторами. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

Клинико-анамнестическая характеристика больных представлена в табл. 1. Большинство пациентов составили мужчины с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) в анамнезе. Преобладала распространенность табакокурения в группе с прогрессирующим течением заболевания ($p = 0,03$). Отказ от курения благоприятно сказывался на течении заболевания ($p = 0,002$). Исходно на диспансерном учете у кардиолога состояли 66,5% пациентов первой группы и 59,67% больных второй группы ($p = 0,13$), однако на диспансерном учете у сосудистого хирурга наблюдалось значительно большее число пациентов из группы с неблагоприятным течением: 79,21 против 68,44% больных с благоприятным течением ($p = 0,0049$). Статистически значимых различий по концентрации глюкозы и общего холестерина между исследуемыми группами не выявлено. Отмечены статистически значимые различия по показателю липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($p = 0,044$).

Анализ получаемой исходно медикаментозной терапии в исследуемой группе показал большую приверженность назначенному лечению среди пациентов с непрогрессирующем течением (p = 0,04). Так, более 50% больных получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β-адреноблокаторы и статины; более 90% – аспирин в обеих группах (p<0,05). Терапия блокаторами кальциевых каналов достоверно выше в первой группе: 47,78 против 32,01% (p = 0,02) (рис. 1).

Исходные данные клинических проявлений периферического атеросклероза представлены на рис. 2. Признаки хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) IIб стадии достоверно чаще выявляли в группе с благоприятным течением (p = 0,0002). По остальным стадиям в двух группах статистически значимых отличий не выявлено.

Анализ отдаленных результатов представлен в табл. 2. Выявлено, что 87,1% больных первой группы и 70,63% больных второй группы наблюдались у кардиолога на протяжении трех лет (p<0,0001). На диспансерном учете у сосудистого хирурга

Таблица 1. Общая характеристика больных (первичные данные)
Table 1. General characteristics of patients at baseline

Показатель / Parameter	I группа / Group 1 (n = 225)	II группа / Group 2 (n = 303)	p
Социально-поведенческие параметры / Social and behavioral parameters			
Мужчины / Men, n (%)	171 (76,0)	228 (75,25)	0,8
Возраст / Age, ME [LQ; UQ]	64,0 (59,0; 67,0)	62 (58,0; 65,0)	0,006
Работающий / Employed, n (%)	44 (19,56)	62 (20,46)	0,8
Инвалидность / Disability, n (%)	124 (55,11)	151 (49,83)	0,23
Ожирение / Obesity, n (%)	66 (29,33)	97 (32,01)	0,5
Курение / Smoking, n (%)	98 (43,56)	160 (52,81)	0,03
Отказ от курения ≥30 дней / Smoking cessation ≥30 days, n (%)	56 (24,89)	43 (14,19)	0,002
Клинико-анамнестическая характеристика / Clinical and demographic data			
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	201 (89,33)	268 (88,45)	0,7
ФК стенокардии / Angina classification, n (%)			
I	11 (4,89)	12 (3,96)	0,6
II	75 (33,33)	106 (34,98)	0,7
II	6 (2,67)	11 (3,63)	0,5
Инфаркт миокарда в анамнезе / Prior myocardial infarction, n (%)	69 (30,67)	81 (26,73)	0,3
Инсульт в анамнезе / Prior stroke, n (%)	30 (13,33)	40 (12,2)	0,9
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	43 (19,11)	71 (23,43)	0,2
Коронарное шунтирование в анамнезе / Prior coronary artery bypass grafting, n (%)	41 (18,22)	41 (13,53)	0,14
Стентирование в анамнезе / Prior stenting, n (%)	37 (16,44)	45 (14,85)	0,6
Каротидная эндартерэктомия в анамнезе / Prior carotid endarterectomy, n (%)	21 (9,33)	18 (5,94)	0,14
Реконструктивные вмешательства на артериях нижних конечностей / Reconstructive surgery on the lower extremity artery, n (%)	56 (24,89)	76 (25,08)	0,9
Поясничная симпатэктомия / Lumbar sympathectomy, n (%)	5 (2,22)	15 (4,95)	0,1
Ампутация в анамнезе / Prior amputation, n (%)	7 (3,11)	15 (4,95)	0,29
Ангиография нижних конечностей / Angiography of the lower extremities, n (%)	58 (25,78)	89 (29,37)	0,3
Коронароангиография / Coronary angiography, n (%)	93 (41,33)	129 (42,57)	0,7
Стенозы коронарных артерий ≥50% / Coronary artery stenosis ≥50%, n (%)	74 (80,43)	99 (77,95)	0,6
Наблюдение у ангиохирурга / Regular visits to vascular surgeons, n (%)	154 (68,44)	240 (79,21)	0,0049
Наблюдение у кардиолога / Regular visits to cardiologists, n (%)	141 (66,51)	175 (59,93)	0,13
Лабораторные показатели / Laboratory parameters			
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L, ME [LQ; UQ]	5,2 (4,48; 6,3)	5,31 (4,4; 6,3)	0,8
ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/L, ME [LQ; UQ]	1,16 (0,98; 1,43)	1,29 (1,0; 1,85)	0,044
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/L, ME [LQ; UQ]	2,8 (1,92; 3,83)	2,75 (1,82; 3,4)	0,25
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L, ME [LQ; UQ]	1,44 (1,12; 2,0)	1,5 (1,13; 2,0)	0,44
Глюкоза, ммоль/л / Blood sugar, mmol/L, ME [LQ; UQ]	5,6 (4,87; 6,8)	5,6 (4,8; 6,8)	0,9

Примечание: *ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ФК – функциональный класс.*
Note: *HDL – high-density lipoprotein; LDL – low density lipoprotein.*

состояли 69,33% пациентов группы с благоприятным исходом и 61,39% пациентов группы с неблагоприятным исходом (p = 0,058).

В течение трех лет жесткие конечные точки развились у 47 (8,9%) пациентов: отмечены 18 смертей, 14 инфарктов миокарда, 15 инсультов по ишемическому типу. Реваскуляризация миокарда проведена 25 больным. Согласно дуплексному сканированию, прогрессирование стенозов ≥20% в брахиоцефальных артериях выявлено у 148 (28%) пациентов, достоверных различий в группах не обнаружено (табл. 2).

В ходе оценки отдаленных результатов наблюдения в выделенных группах (рис. 3) отмечено, что приверженность лечению на протяжении трех лет была достоверно выше у пациентов с благоприятным течением: 57,33 против 45,21% (p = 0,006). Они чаще принимали β-блокаторы (66,67% в первой и 50,17% во второй группе, p<0,001), статины (78,22 и 68,65% соответственно, p = 0,014), иАПФ (57,78 и 42,9%, p<0,001) и аспирин (80,44 и 71,62%, p = 0,01).

При сопоставлении групп по клиническим проявлениям периферического атеросклероза отмечено, что наличие декомпенсированной ишемии нижних конечностей в первой группе встречалось реже, чем во второй: ХИНК IIб стадии – 24,9 и 44,5% (p = 0,0002), ХИНК III стадии – 1,1 и 5,7% соответственно (p = 0,014) (рис. 4).

В результате однофакторного анализа выявлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с неблагоприятным течением переферического атеросклероза, которыми явились: курение (ОР, относительный риск, 1,44; 95% доверительный интервал, ДИ, 1,02–2,05), АГ в анамнезе (ОР 1,4; 95% ДИ 0,99–2,0), наличие клиники стенокардии (ОР 1,52; 95% ДИ 1,16–1,98), приверженность лечению на протяжении трех лет (ОР 0,61; 95% ДИ 0,43–0,87), прием аспирина (ОР 0,61; 95% ДИ 0,4–0,9), β-блокаторов

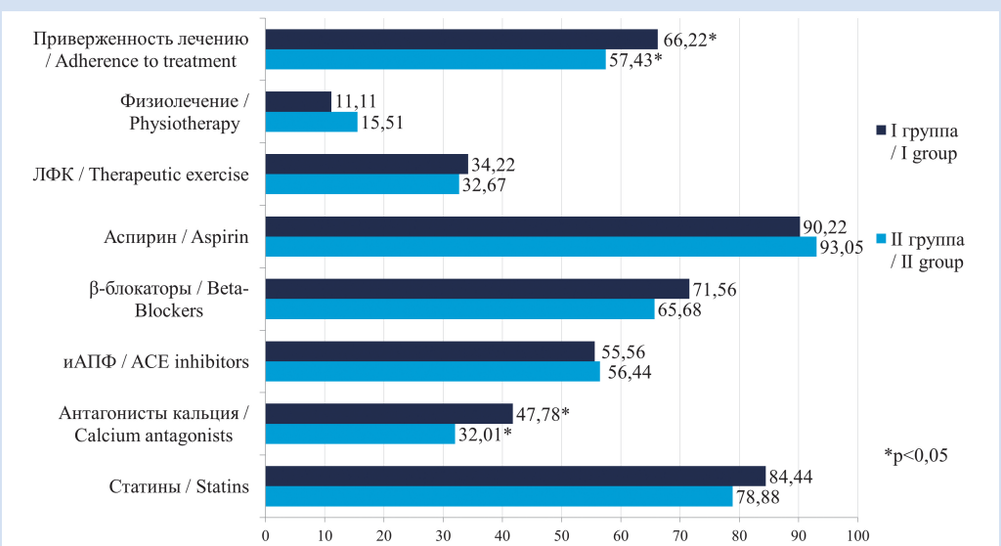


Рисунок 1. Характеристика медикаментозной/немедикаментозной терапии исходно
Примечание: *иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ЛФК – лечебная физическая культура.*
Figure 1. Drug/non-drug therapy at baseline
Note: *ACE inhibitors – angiotensin-converting enzyme inhibitors.*

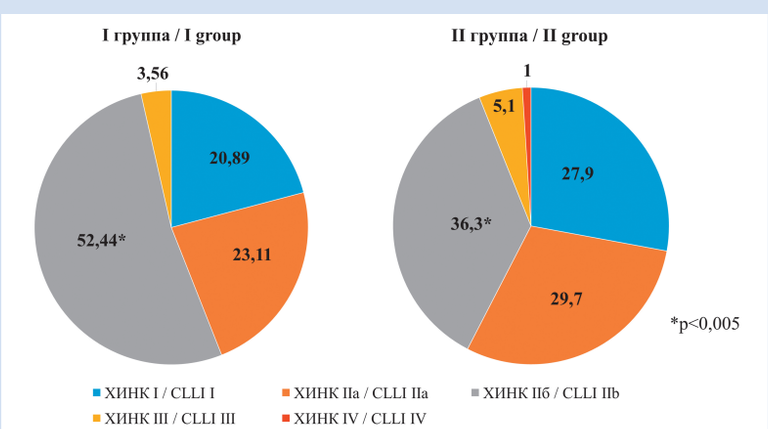


Рисунок 2. Распределение пациентов по тяжести хронической ишемии нижних конечностей
Примечание: *ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей.*
Figure 2. Distribution of patients according to the severity of chronic lower limb ischemia
Note: *CLLI – chronic lower limb ischemia.*

Таблица 2. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов (отдаленные результаты)
Table 2. Clinical and medical history of patients (long-term results)

Показатель / Parameter	I группа / Group 1 (n = 225)	II группа / Group 2 (n = 303)	p
Клинико-анамнестическая характеристика / Clinical and demographic data			
Курение / Smoking, n (%)	81 (36,0)	110 (36,3)	0,9
Артериальная гипертензия /Arterial hypertension, n (%)	95 (42,22)	154 (50,83)	0,05
ФК стенокардии / Angina classification, n (%)			
I	14 (6,22)	14 (4,62)	0,4
II	72 (32,0)	103 (33,99)	0,6
III	7 (3,11)	9 (2,97)	0,9
Реваскуляризация миокарда / Myocardial revascularization, n (%)	8 (3,5)	17 (5,6)	0,2
Коронароангиография / Coronary angiography, n (%)	26 (11,56)	31 (10,23)	0,6
Стеноз коронарных артерий ≥50% / Coronary artery stenosis ≥50%, n (%)	17 (7,56)	25 (8,25)	0,7
Смерть / Death, n (%)	5 (2,22)	13 (220)	0,1
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction, n (%)	5 (2,22)	9 (2,97)	0,5
Инсульт / Stroke, n (%)	5 (2,22)	10 (3,3)	0,4
Прогрессирование стенозов в брахиоцефальных артериях ≥20% / Progression of brachiocephalic artery stenosis ≥ 20%, n (%)	74 (55,22)	74 (48,37)	0,2
Прогрессирование стенозов ≥ 20% артерий нижних конечностей / Progression of lower limb artery stenosis ≥ 20%, n (%)	0	159 (67,95)	>0,001
Отрицательная динамика по ходьбе / Reduced pain-free walking distance, n (%)	0	213 (71,0)	>0,001
Ампутация / Amputation, n (%)	0	8 (2,64)	0,01
Наблюдение у кардиолога / Regular visits to cardiologists, n (%)	196 (87,11)	214 (70,63)	>0,001
Наблюдение у ангиохирурга / Regular visits to vascular surgeons, n (%)	156 (69,33)	186 (61,39)	0,058
Лабораторные показатели / Laboratory parameters			
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L, ME [LQ; UQ]	4,8 (3,96; 5,63)	4,79 (4,2; 5,9)	0,59
ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/L, ME [LQ; UQ]	1,25 (1,06; 1,47)	1,17 (1,0; 1,3)	0,3
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/L, ME [LQ; UQ]	2,75 (2,2; 3,32)	2,46 (2,0; 3,4)	0,12
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L, ME [LQ; UQ]	1,37 (1,06; 1,9)	1,68 (1,0; 1,33)	0,15

Примечание: *ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ФК – функциональный класс.*
Note: *HDL – high-density lipoprotein; LDL – low density lipoprotein.*

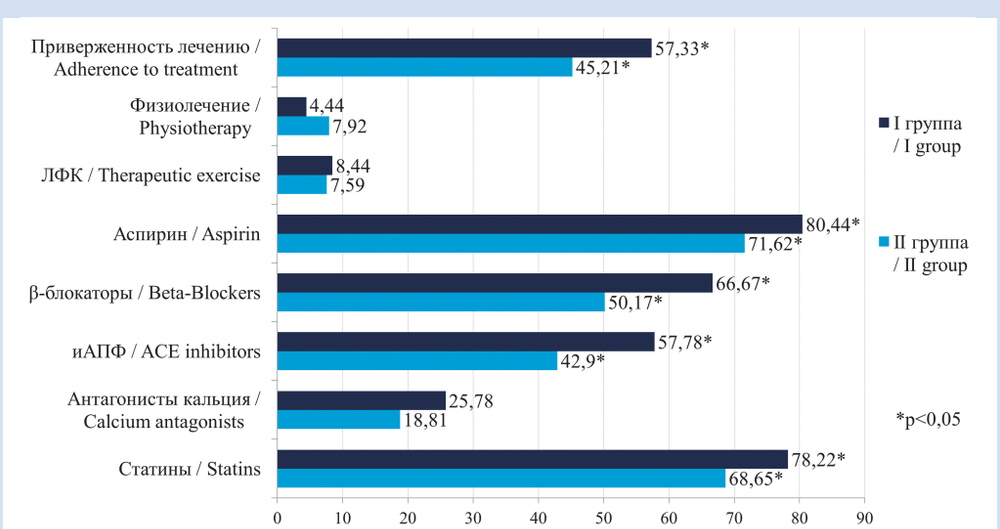


Рисунок 3. Характеристика медикаментозной/немедикаментозной терапии (отдаленные результаты)
Примечание: *иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ЛФК – лечебная физическая культура.*
Figure 3. Characterization of drug/non-drug therapy (long-term results)
Note: *ACE inhibitors – angiotensin-converting enzyme inhibitors.*

(ОР 0,5; 95% ДИ 0,3–0,7), иАПФ (ОР 0,5; 95% ДИ 0,38–0,77), статинов (ОР 0,6; 95% ДИ 0,4–0,9), а также наблюдение у кардиолога (ОР 0,35; 95% ДИ 0,22–0,56) и сосудистого хирурга (ОР 0,7; ДИ 0,48–1,01). В результате построения многофакторной модели логистической регрессии выявлено, что существенно улучшали прогноз приверженность лечению на протяжении трех лет (0,0009) и наблюдение у кардиолога (p<0,001) (табл. 3).

Обсуждение

При трехлетнем наблюдении за когортой больных ОААНК неблагоприятное течение периферического атеросклероза наблюдалось в 57% случаев. Среди независимых факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, были отсутствие наблюдения у кардиолога и недостаточная приверженность пациента лечению в течение трех лет.

При изучении вопроса прогрессирования заболевания у больных ОААНК результаты исследователей различаются в зависимости от обследованной когорты (симптомные пациенты, с наличием перемежающейся хромоты, или асимптомные) и критериев прогрессирования. Для оценки прогрессирования периферического атеросклероза традиционно использовали более жесткие конечные точки – ампутации и смертность [12]. При таком подходе частота нарастания симптомов перемежающейся хромоты составляла 7–9% в первый год после установления диагноза ОААНК, а в последующие годы – 2–3% ежегодно; ампутации встречались в 1–3% случаев при 5-летнем наблюдении [13].

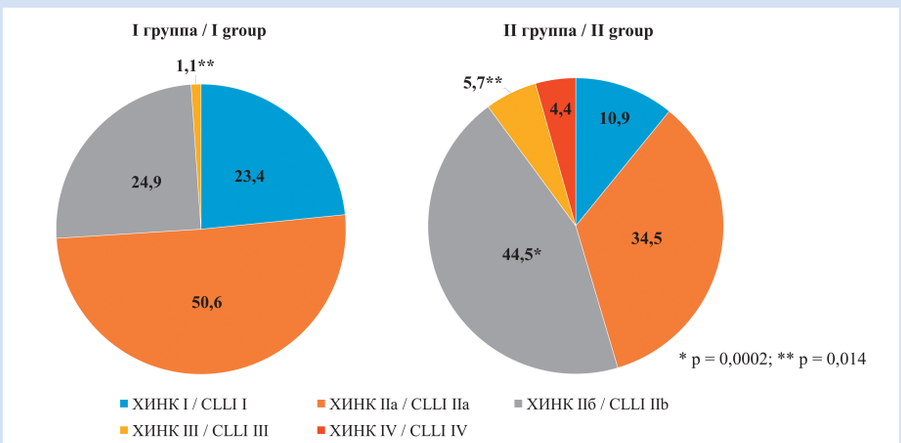


Рисунок 4. Распределение пациентов по тяжести хронической ишемии нижних конечностей (отдаленные результаты)
Примечание: *ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей.*
Figure 4. Distribution of patients according to the severity of chronic lower limb ischemia (long-term results)
Note: *CLLI – chronic lower limb ischemia.*

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с неблагоприятным течением периферического атеросклероза на протяжении 3 лет, по данным логистического регрессионного анализа
Table 3. Factors associated with an adverse course of peripheral atherosclerosis within 3 years according to the logistic regression analysis

Показатель / Parameter	Однофакторный анализ / Univariate analysis		Многофакторный анализ Модель независимо от пола, возраста / Multivariate analysis, regardless of gender, age, p<0,001	
	ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI)	p	ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI)	p
Курение / Smoking	1,44 (1,02–2,05)	0,035	1,3 (0,89–1,9)	0,16
Наблюдение у кардиолога / Regular visits to cardiologists	0,35 (0,22–0,56)	<0,001	0,33 (0,2–0,55)	<0,001
Наблюдение у ангиохирурга / Regular visits to vascular surgeons	0,7 (0,48–1,01)	0,059	0,7 (0,47–1,07)	0,11
Приверженность лечению на протяжении 3 лет / Adherence to treatment within 3 years	0,61 (0,43–0,87)	0,005	0,54 (0,37–0,77)	0,0009
Аспирин / Aspirin	0,61 (0,4–0,9)	0,02	0,79 (0,4–1,29)	0,35
β-блокаторы / β-blockers	0,5 (0,3–0,7)	>0,001	0,76 (0,49–1,18)	0,2
Ингибиторы АПФ / ACE inhibitors	0,5 (0,38–0,77)	>0,001	0,68 (0,45–1,01)	0,06
Статины / Statins	0,6 (0,4–0,9)	0,015	0,78 (0,5–1,2)	0,14
Клиника стенокардии / Angina pectoris	1,52 (1,16–1,98)	0,002	1,09 (0,78–1,5)	0,6
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	1,4 (0,99–2,0)	0,050	1,06 (0,72–1,56)	0,5

Примечание: *АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.*
Note: *ACE – angiotensin-converting enzyme; CI – confidence interval; OR – odds ratio.*

В метаанализе B. Sigvant и соавт. при наблюдении в течение 6 лет у 7% асимптомных больных появились симптомы перемежающейся хромоты, среди 21% симптомных пациентов развилась критическая ишемия конечности с частотой ампутации 4–27% [12]. При этом подчеркивалось, что даже при умеренных клинических проявлениях ОААНК отмечено более агрессивное течение атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей, чем ожидалось. В настоящей работе частота неблагоприятного течения периферического атеросклероза была заметно выше, однако мы учитывали не только нарастание клинической симптоматики, но и прогрессирование степени стенозов при ультразвуковом исследовании. Недавно опубликован систематический обзор, в котором ежегодное снижение лодыжечно-плечевого индекса составило от 0,01 до 0,014 у 21% пациентов [14]. Таким образом, при таких критериях прогрессирования заболевания отмечены сходные с нашим исследованием показатели.

Тот факт, что именно при наблюдении кардиологом удавалось в наибольшей степени достигать приверженности пациентов назначаемой терапии и предотвратить прогрессирование ОААНК, подчеркивает оптимальность такого подхода к амбулаторному наблюдению данной категории больных. Действительно, специалисты хирургического профиля менее успешно проводят подобные программы вторичной профилактики. Еще в исследовании REACH показано, что реже всех статины больным ОААНК назначали сосудистые хирурги и ангиологи (37,1 и 41,8% случаев соответственно), в том числе при отсутствии сопутствующей ишемической болезни сердца (30,2 и 34,5% случаев). Наоборот, кардиологи чаще всего назначали этим пациентам статины – в 78,9% случаев (при изолированном поражении артерий нижних конечностей – в 75% случаев). Неудивительно, что факт госпитализации в отделение сосудистой хирургии не приводил к существенному повышению назначения оптимальной медикаментозной терапии, как показало ретроспективное исследование M. Thiney и соавт. (при поступлении терапия назначена 44% пациентов, при выписке – 50%; p = 0,10) [15]. К сожалению, даже инвазивные вмешательства не повышали приверженность больных ОААНК антитромбоцитарной терапии, статинам и отказу от курения [16].

Исследование 2018 г., проведенное среди канадских сосудистых хирургов, показало, что существует заметный разрыв между их центральной ролью в медикаментозном лечении этих больных и действиями в отношении фармакологического снижения кардиоваскулярных факторов риска. Например, рекомендованные пороги для холестерина ЛПНП, артериального давления и глюкозы были известны только 52, 38 и 50% сосудистых хирургов соответственно. Большинство специалистов (58%) рутинно оценивали факторы риска у менее половины пациентов. Причем ситуация не изменилась по сравнению с аналогичным исследованием, проведенным в 2004 г. Также большинство сосудистых хирургов считают, что терапию, направленную на снижение риска, должны назначать семейные врачи или терапевты [8]. Полученные нами данные согласуются с указанными результатами: наблюдение пациентов кардиологами приводит к наиболее оптимальной медикаментозной терапии и повышает приверженность больных лечению.

Заключение

При наблюдении за больными ОААНК в течение трех лет неблагоприятное течение периферического атеросклероза (уменьшение дистанции безболевой ходьбы, ампутация или прогрессирование стенозов ≥20% по данным ультразвукового исследования артерий) отмечено в 57% случаев. Независимыми факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом, были отсутствие наблюдения у кардиолога и недостаточная приверженность пациента лечению в течение трех лет. Данные результаты показывают, что диспансерное наблюдение больных ОААНК у кардиолога не только способствует снижению числа кардиоваскулярных событий, но и приводит к более благоприятному течению процесса в артериях нижних конечностей.

Конфликт интересов

А.Н. Сумин и Л.С. Барбараш входят в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Ю.Д. Медведева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Щеглова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Сумин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0963-4793

Author Information Form

Sumin Aleksey N., Ph.D., the Head of the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0963-4793

Медведева Юлия Дмитриевна, врач – сердечно-сосудистый хирург клинико-диагностического отделения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4543-2459

Щеглова Анна Викторовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4108-164X

Барбараш Леонид Семенович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

Medvedeva Yulia D., M.D., a cardiovascular surgeon at the Clinical and Diagnostic Department, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4543-2459

Shcheglova Anna V., Ph.D., a research assistant at the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4108-164X

Barbarash Leonid S., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, a chief researcher at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

Вклад авторов в статью

САН – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

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

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

Author Contribution Statement

SAN – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jia X., Sun Z.D., Patel J.V., Flood K., Stocken D.D., Scott D.J.A. Systematic review of endovascular intervention and surgery for common femoral artery atherosclerotic disease. Br J Surg. 2019;106(1):13-22. doi:10.1002/bjs.11026

2. Dakour-Aridi H., Arora M., Nejim B., Locham S., Malas M.B. Association between Drug Use and In-hospital Outcomes after Infrainguinal Bypass for Peripheral Arterial Occlusive Disease. Journal of Vascular Surgery. 2019;69(5):1461-1470. doi:10.1016/j.jvs.2018.07.064

3. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P., Eagle K.A., Smith S.C. Jr., Goto S., Ohman E.M., Elbez Y., Sritara P., Baumgartner I., Banerjee S., Creager M.A., Bhatt D.L.; REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. European Heart Journal. 2014;35(41):2864-72. doi:10.1093/eurheartj/ehu080

4. Armstrong E.J., Chen D.C., Westin G.G. Singh S., McCoach C.E., Bang H., Yeo K.K., Anderson D., Amsterdam E.A., Laird J.R. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. Journal of the American Heart Association. 2014;3(2):e000697. doi: 10.1161/JAHA.113.000697

5. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., De Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). European Heart Journal. 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095

6. Parvar S.L., Fitridge R., Dawson J., Nicholls S.J. Medical and lifestyle management of peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2018;68(5):1595-1606. doi: 10.1016/j.jvs.2018.07.027

7. Berger J.S., Ladapo J.A. Underuse of Prevention and Lifestyle Counseling in Patients With Peripheral Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2017;69(18):2293-2300. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.064

8. Li B., Salata K., de Mestral C., Hussain M.A., Aljabri B.A., Lindsay T.F., Verma S., Al-Omran M. Perceptions of Canadian Vascular Surgeons Toward Pharmacologic Risk Reduction in Patients with Peripheral Artery Disease: 2018 Update. Annals of Vascular Surgery. 2019;58:166-173.e4. doi: 10.1016/j.avsg.2018.11.034

9. Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Безденежных А.В., Жучкова Е.А., Барбараш О.Л. Распространенность мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;3:4-11.

10. Лончакова И.Ю., Макаров С.А., Артамонова Г.В., Барбараш Л.С. Организационные аспекты лечения больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей на амбулаторном этапе. Ангиология и сосудистая хирургия. 2015;21(3):38-41.

11. Сумин А.Н., Косова М.А., Медведева Ю.А. Щеглова А.В., Райх О.И., Макаров С.А., Артамонова Г.В., Барбараш Л.С.

Факторы, влияющие на летальный исход, у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(6):746-755. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-6-746-755.

12. Sigvant B., Lundin F., Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016;51(3):395–403. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.10.022

13. Norgren L., Hiatt W.R., Harris K.A., Lammer J. TASC II section F on revascularization in PAD. J Endovasc Ther 2007;14(5):743-4.

14. Mizzi A., Cassar K., Bowen C., Formosa C. The progression rate of peripheral arterial disease in patients with intermittent claudication: a systematic review. J Foot Ankle Res. 2019 6;12:40. doi: 10.1186/s13047-019-0351-0

15. Thiney M., Della Schiava N., Feugier P., Lermusiaux P., Ninet J., Millon A., Long A. How Admission to a Vascular Surgery Department Improves Medical Treatment in Patients with Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. Ann Vasc Surg. 2017;40:85-93. doi: 10.1016/j.avsg.2016.08.030.

16. Halle T.R., Benarroch-Gampel J., Teodorescu V.J., Rajani R.R. Surgical Intervention for Peripheral Artery Disease Does Not Improve Patient Compliance with Recommended Medical Therapy. Annals of Vascular Surgery. 2018;46:104-111. doi: https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.06.152

REFERENCES

1. Jia X., Sun Z.D., Patel J.V., Flood K., Stocken D.D., Scott D.J.A. Systematic review of endovascular intervention and surgery for common femoral artery atherosclerotic disease. Br J Surg. 2019;106(1):13-22. doi:10.1002/bjs.11026

2. Dakour-Aridi H., Arora M., Nejim B., Locham S., Malas M.B. Association between Drug Use and In-hospital Outcomes after Infrainguinal Bypass for Peripheral Arterial Occlusive Disease. Journal of Vascular Surgery. 2019;69(5):1461-1470. doi:10.1016/j.jvs.2018.07.064

3. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P., Eagle K.A., Smith S.C. Jr., Goto S., Ohman E.M., Elbez Y., Sritara P., Baumgartner I., Banerjee S., Creager M.A., Bhatt D.L.; REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. European Heart Journal. 2014;35(41):2864-72. doi:10.1093/eurheartj/ehu080

4. Armstrong E.J., Chen D.C., Westin G.G. Singh S., McCoach C.E., Bang H., Yeo K.K., Anderson D., Amsterdam E.A., Laird J.R. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. Journal of the American Heart Association. 2014;3(2):e000697. doi: 10.1161/JAHA.113.000697

5. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., De Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). European Heart Journal. 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095

6. Parvar S.L., Fitridge R., Dawson J., Nicholls S.J. Medical and lifestyle management of peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2018;68(5):1595-1606. doi: 10.1016/j.jvs.2018.07.027

7. Berger J.S., Ladapo J.A. Underuse of Prevention and Lifestyle Counseling in Patients With Peripheral Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2017;69(18):2293-2300. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.064

8. Li B., Salata K., de Mestral C., Hussain M.A., Aljabri B.A., Lindsay T.F., Verma S., Al-Omran M. Perceptions of Canadian Vascular Surgeons Toward Pharmacologic Risk Reduction in Patients with Peripheral Artery Disease: 2018 Update. Annals of Vascular Surgery. 2019;58:166-173.e4. doi: 10.1016/j.avsg.2018.11.034

9. Barbarash L.S., Sumin A.N., Bezdenezhnykh A.V., Zhuchkova E.A., Barbarash O.L. Prevalence of polyvascular disease in patients with ischemic heart disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2013;3:4-11. (In Russian)

10. Lonchakov, I. Yu., Makarov S. A., Artamonova G. V., Barbarash L. S. the Organizational aspects of the treatment of patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities in the ambulatory stage. Angiology and vascular surgery. 2015;21(3):38-41. (In Russian)

11. Sumin A.N., Kosova M.A., Medvedeva J.D., Shcheglova A.V., Rajh O.I., Makarov S.A., Artamonova G.V., Barbarash L.S. Factors Influencing on the Mortality in Patients with Obliterating Diseases of Lower Limb Arteries. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017;13(6):746-755. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-746-755 (In Russian)

12. Sigvant B., Lundin F., Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016;51(3):395–403. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.10.022

13. Norgren L., Hiatt W.R., Harris K.A., Lammer J. TASC II section F on revascularization in PAD. J Endovasc Ther 2007;14(5):743-4.

14. Mizzi A., Cassar K., Bowen C., Formosa C. The progression rate of peripheral arterial disease in patients with intermittent claudication: a systematic review. J Foot Ankle Res. 2019 6;12:40. doi: 10.1186/s13047-019-0351-0

15. Thiney M., Della Schiava N., Feugier P., Lermusiaux P., Ninet J., Millon A., Long A. How Admission to a Vascular Surgery Department Improves Medical Treatment in Patients with Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. Ann Vasc Surg. 2017;40:85-93. doi: 10.1016/j.avsg.2016.08.030.

16. Halle T.R., Benarroch-Gampel J., Teodorescu V.J., Rajani R.R. Surgical Intervention for Peripheral Artery Disease Does Not Improve Patient Compliance with Recommended Medical Therapy. Annals of Vascular Surgery. 2018;46:104-111. doi: https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.06.152

Для цитирования: *Сумин А.Н., Медведева Ю.Д., Щеглова А.В., Барбараш Л.С. Пути снижения риска прогрессирования атеросклероза артерий нижних конечностей с позиции кардиолога. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(1): 55-64. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-55-64*

To cite: *Sumin A.N., Medvedeva Yu.D., Shcheglova A.V., Barbarash L.S. Approaches to reduce the risk of progression of peripheral artery disease from the standpoint of a cardiologist. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(1): 55-64. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-55-64*

УДК 616.12-005.4-089.8-06:616.127-07
DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-1-65-72

ПОКАЗАНИЯ К КОРОНАРОШУНТОГРАФИИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

А.А. Семагин[1, 2], О.П. Лукин[1, 2], А.А. Фокин[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Воровского, 64, Челябинск, Российская Федерация, 454092; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Героя России Родионова Е.Н., 2, Челябинск, Российская Федерация, 454003

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• Проведен сравнительный анализ интраоперационных флоуметрических показателей коронарных шунтов пациентов с признаками ишемии миокарда и без таковых, а также их послеоперационных электро-, эхокардиографических и биохимических изменений.

• Определены скоростные параметры кровотока по данным флоуметрии, свидетельствующие об отсутствии патологии.

• Установлены нормы послеоперационного значения тропонина I от 1 до 48 ч.

• Установлены факторы, совокупность которых позволяет выявить дисфункцию коронарных шунтов в раннем послеоперационном периоде.

Цель	Определение показаний к проведению неотложной коронарошунтографии (КШГ) после аортокоронарного шунтирования.
Материалы и методы	Проведен ретроспективный анализ данных 7 616 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым в ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Челябинск) с 2012 по 2019 г. выполнено изолированное аортокоронарное шунтирование. Проанализированы все пациенты, подвергшиеся неотложной КШГ в связи с появлением в раннем послеоперационном периоде признаков повреждения миокарда (n = 103; 1,35%). В зависимости от вида ангиографических находок и выбранной лечебной тактики сформированы две группы. В I группе (n = 75) у 57 пациентов гемодинамически значимых ангиографических дефектов шунтов и нативных артерий не выявлено, у 18 больных таковые дефекты отмечены, всем участникам применена консервативная терапия. Во II группу (n = 28) вошли пациенты, у которых по данным КШГ отмечены ангиографические дефекты в зоне крупных шунтированных коронарных артерий: 20 пациентам проведено эндоваскулярное лечение, 8 – повторное «открытое» хирургическое вмешательство. В III, контрольную, группу вошли 30 пациентов (0,39%) без признаков ишемического повреждения миокарда. Проанализированы данные интраоперационного флоуметрического контроля, послеоперационного электро- и эхокардиографического исследований, а также значения биохимических маркеров повреждения миокарда.
Результаты	При ретроспективном анализе интраоперационных флоуметрических показателей коронарных шунтов с нарушенным кровотоком по данным КШГ скорость кровотока составила менее 20 мл/мин, а пульсовой индекс превышал 3,0. Устойчивой связи между ишемическими изменениями, зафиксированными на ЭКГ и ЭхоКГ, и ангиографическими данными не обнаружено. При сравнительном анализе значений тропонина у пациентов I группы (группа с нарушением функции коронарных шунтов) и группы контроля (группа III) выявлены достоверные отличия во всех временных интервалах (1, 6, 12, 24 и 48 ч).
Заключение	Совокупность выявленных предикторов дисфункции коронарных шунтов в раннем послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования позволяет определить показания к проведению неотложной КШГ.

Ключевые слова Острый инфаркт миокарда • Тропонин I • Флоуметрия • Коронарное шунтирование

Поступила в редакцию: *16.11.2020;* ***поступила после доработки:*** *03.12.2020;* ***принята к печати:*** *15.01.2021*

Для корреспонденции: *Алексей Андреевич Семагин, AASemagin@gmail.com; адрес: ул. Воровского, 64, Челябинск, Россия, 454092*

Corresponding author: *Alexey A. Semagin, AASemagin@gmail.com; address: 64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092*

INDICATIONS TO CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT ANGIOGRAPHY IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

A.A. Semagin[1, 2], O.P. Lukin[1, 2], A.A. Fokin[2]

[1] South Ural State Medical University, 64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092; [2] Federal Centre for Cardiovascular Surgery, 2, Hero of Russia Rodionova E.N. ave., Chelyabinsk, Russian Federation, 454003

Highlights

- A comparative analysis of intraoperative flow parameters of coronary artery bypass grafts in patients with and without signs of myocardial ischemia has been performed along with the evaluation of postoperative electrocardiography, echocardiography, and biochemical changes.
- Basic blood flow parameters indicating the absence of pathology have been determined.
- Postoperative cut-off values of troponin I within 1-48 hours have been established.
- The factors suggesting coronary artery bypass graft dysfunction in the early postoperative period have been identified.

Aim	To determine indications to emergency coronary artery bypass angiography.
Methods	7,616 medical records of patients with coronary artery disease who underwent isolated CABG in the period from 2012 to 2019 at the Federal Center for Cardiovascular Surgery were reviewed. Of them, 103 (1.35%) patients underwent emergency coronary artery bypass graft angiography in the early postoperative period to verify signs of myocardial damage. Patients were assigned to two groups based on angiographic findings and selected treatment strategy. Out of 75 patients, 57 patients from Group 1 had no severe angiographic signs of occlusive changes of the grafts and native arteries. But 18 patients reported failed graft and required conservative management. Group 2 (n = 28) included patients who had failed coronary artery bypass grafts according to angiography findings. 20 patients underwent endovascular treatment, and 8 patients underwent repeated surgery. The control group included 30 patients (0.39%) without any signs of ischemic myocardial damage. Intraoperative flow was assessed as well as postoperative electrocardiographic and echocardiographic records. Biochemical markers of myocardial damage were measured.
Results	Blood flow velocity was less than 20 ml/min, and the pulsatility index exceeded 3.0 according to the intraoperative flow assessment of coronary artery bypass grafts with impaired blood flow according to angiography findings. There was no relationship found between ischemic changes according to ECG, ECHO-CG, and angiographic findings. Significant differences were found in troponin I levels between Group 1 (patients with coronary artery graft dysfunction) and the control group (Group 3) at all time intervals (1, 6, 12, 24 and 48 hours).
Conclusion	The predictors of failed coronary artery bypass grafts in the early postoperative period allowed identifying indications to emergency angiography.

Keywords	Acute myocardial infarction • Troponin I • Flow assessment • Coronary artery bypass graft

Received: *16.11.2020;* ***received in revised form:*** *03.12.2020;* ***accepted:*** *15.01.2021*

Список сокращений

АКШ	– аортокоронарное шунтирование	ОА	– огибающая артерия
ВТК	– ветвь тупого края	ПКА	– правая коронарная артерия
ЗМЖВ	– задняя межжелудочковая ветвь	ПМЖВ	– передняя межжелудочковая ветвь
КШГ	– коронарошунтография	ЭКГ	– электрокардиография
ЛВГА	– левая внутренняя грудная артерия	ЭКМО	– экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЛКА	– левая коронарная артерия	ЭхоКГ	– эхокардиография

Введение

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний на сегодняшний день приобрела глобальный масштаб. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно патологии сердца и сосудов уносят жизни более 18,2 млн человек, что составляет

в среднем 32–34% всех смертей в мире [1]. Основными причинами смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях являются инсульт и инфаркт миокарда.

С ростом частоты ишемической болезни сердца возрастает потребность в хирургической помощи таким пациентам: реваскуляризации миокарда с помощью эндоваскулярных методов и аортокоронарного шунтирования (АКШ) [1, 2]. Несмотря на увеличение безопасности кардиохирургических вмешательств, остается риск возникновения осложнений, связанных с интра- и ранним послеоперационным повреждением миокарда. По данным литературы, этот вид осложнений может составлять от 3 до 12% общего количества оперированных пациентов с ишемической болезнью сердца [3]. Повреждение миокарда негативным образом влияет на клиническое состояние пациента, увеличивает риск развития других осложнений, удлиняет срок госпитализации и реабилитации, увеличивает госпитальную летальность, ухудшает отдаленную выживаемость [4]. В свою очередь, медицинское учреждение также несет дополнительные расходы, а в отдельных случаях – репутационные риски.

В настоящее время, несмотря на широкий спектр методов диагностики, установить причину и значимость повреждения миокарда после оперативного вмешательства на сердце с применением аппарата искусственного кровообращения все еще достаточно тяжело. Лабораторный анализ крови на маркеры повреждения миокарда и неинвазивные инструментальные процедуры, позволяющие заподозрить ишемию миокарда, такие как электро- (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ), можно отнести к безопасным манипуляциям, в то время как коронарошунтография (КШГ) сопряжена с определенными рисками [5].

Цель работы заключалась в установлении предикторов, позволяющих выявить дисфункцию шунтов в раннем послеоперационном периоде и определить показания к проведению неотложной коронарошунтографии.

Материал и методы

В ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Челябинск) с 2012 по 2019 г. 7 616 пациентам с ишемической болезнью сердца выполнено АКШ. Ретроспективно проанализированы все пациенты, подвергшиеся неотложной КШГ в связи с появлением в раннем послеоперационном периоде признаков повреждения миокарда (n = 103; 1,35%). В зависимости от вида ангиографических находок и выбранной лечебной тактики сформированы две группы. В I группе (n = 75) у 57 пациентов гемодинамически значимых ангиографических дефектов шунтов и нативных артерий не выявлено, у 18 больных таковые дефекты отмечены, всем участникам применена консервативная терапия. Во II группу (n = 28) вошли пациенты, у которых по данным КШГ отмечены ангиографические дефекты в зоне крупных шунтированных коронарных артерий: 20 пациентам проведено эндоваскулярное лечение, 8 – повторное «открытое» хирургическое вмешательство. В III, контрольную, группу вошли 30 пациентов (0,39%) без признаков ишемического повреждения миокарда.

Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующей патологии и характеру поражения коронарных артерий (табл. 1).

Всем пациентам трех групп оперативное вмешательство проведено в условиях искусственного кровообращения (с применением холодовой кровяной кардиоплегии). В качестве шунта для передней

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых пациентов
Table 1. Comparative characteristics of the study groups

Параметр / Parameter	I группа / Group I, n = 75	II группа / Group II, n = 28	III группа / Group III, n = 30	p
Мужской пол / Males, n (%)	65 (86,7)	20 (71,4)	24 (80)	0,192
Женский пол / Females, n (%)	10 (13,3)	8 (28,6)	6 (20)	0,192
Хроническая почечная недостаточность / Chronic kidney disease, n (%)	9 (12)	4 (14,3)	2 (6,7)	0,629
Патология БЦС / Brachiocephalic artery disease, n (%)	14 (18,7)	2 (7,1)	1 (3,33)	0,063
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation, n (%)	9 (12)	0 (0)	1 (3,33)	0,075
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	5 (6,7)	1 (3,6)	2 (6,7)	0,830
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	46 (61,3)	20 (71,4)	11 (36,7)	0,019
ФК стенокардии по классификации CCS / Angina pectoris, classification of CCS				
II	7 (9,3)	5 (17,3)	4 (13,3)	0,482
III	60 (80)	20 (73)	22 (73,3)	0,583
IV	8 (10,7)	3 (10,7)	4 (13,3)	0,834
ИМ в анамнезе / Prior AMI, n (%)	39 (52)	16 (57,1)	13 (43,3)	0,561

Примечание: *БЦС – брахиоцефальные сосуды; ИМ – инфаркт миокарда; CCS – Канадское кардиологическое общество.*
Note: *AMI – acute myocardial infarction; BCA – brachiocephalic arteries; CCS – Canadian Cardiovascular Society.*

межжелудочковой артерии использована левая внутренняя грудная артерия, другие артериальные бассейны реваскуляризированы венозными кондуитами. Больным интраоперационно осуществляли флоуметрический контроль каждого шунта (Cardiomed, MediStim, Норвегия), значения показателей оценивали в соответствии с Рекомендациями ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда [3]. Выполнен мониторинг ЭКГ, ЭхоКГ и регулярно исследован стандартный набор лабораторных проб.

Для оценки уровня тропонина I кровь забирали не однократно, а через 1, 6, 12, 24 и 48 ч. Исследование выполняли при помощи тест-системы ADVIA Centaur TnI – Ultra (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия) с применением иммунохемилюминесцентного анализа («сэндвич»-метод). 99-й процентиль, установленный производителем, составил 0,04 нг/мл, десятикратное превышение которого свидетельствовало об остром кардиальном повреждении.

Все пациенты при поступлении в учреждение подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнен с использованием программного обеспечения Excel 7.0, Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Сравнения категориальных переменных между группами проводили с помощью критерия $\chi 2$ Пирсона; когда ожидаемые частоты <5 возникали, p-значения рассчитывали точно. Сравнение между двумя группами выполнено с помощью точного критерия Фишера для категориальных переменных или U-критерия Манна – Уитни для непрерывных переменных. Для номинальных переменных указаны абсолютное значение и относительная частота в процентах. Статистически значимыми считали значения при $p<0,05$.

Результаты

Интраоперационные данные, такие как время пережатия аорты и продолжительность искусственного кровообращения, достоверно не отличались при сравнении между группами (табл. 2).

Интраоперационно пациентам всех групп проведен флоуметрический контроль проходимости шунтов. У пациентов третьей группы данные статистически значимо отличались от показателей первой и второй групп (табл. 3).

По данным ЭКГ и ЭхоКГ среди исследуемых I и II групп достоверных различий не выявлено. При исследовании данных ЭКГ и ЭхоКГ пациентов III группы также не зарегистрировано отклонений, свидетельствующих о клинически значимом повреждении миокарда (табл. 4).

Анализ значений тропонина I у пациентов III группы показал статически значимые отличия от больных I и II групп через 1, 6, 12, 24 и 48 ч (табл. 5).

В послеоперационном периоде в механической поддержке кровообращения с помощью внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) нуждались один (3,57%) пациент I группы и шесть (8%) больных II группы. Бивентрикулярный обход с экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО) проведен трем (10,71%) пациентам I группы и двум (2,67) больным II группы.

Таблица 2. Интраоперационные данные пациентов исследуемых групп
Table 2. Intraoperative data of the study cohort

Количество шунтов / Number of grafts	I группа / Group I, n = 75	II группа / Group II, n = 28	III группа / Group III, n = 30	p
	3 (3...3)	3 (2...3,5)	3 (3...3)	0,88
Время пережатия аорты, мин / Aortic cross-clamp time, min	40 (29...51)	42,5 (28,5...55)	43,5 (27,5…54)	0,74
Продолжительность искусственного кровообращения, мин / CPB time, min	82 (65...97)	90,5 (67...111,5)	88 (63,6…112,25)	0,33

Note: *CPB – cardiopulmonary bypass.*

Таблица 3. Сравнительные данные показателей интраоперационного флоуметрического контроля
Table 3. Comparative analysis of intraoperative blood flow measurements

Вид графта / Целевая артерия / Graft type / Target artery	Средняя скорость кровотока, мл/мин / Mean blood flow, mL/min			Пульсовой индекс / Pulsatility index		
	Дефект / Impaired	Норма / Normal	Контроль / Control	Дефект / Impaired	Норма / Normal	Контроль / Control
ЛВГА – ПМЖВ ЛКА / LIMA-LAD	10,5±3,58*	25,5±5,2	28,5±3,0*	4,7±0,6*	2,3±0,3	1,8±0,3*
Вена – ОА / Vein-CXA	15,8±4,2*	40,2±13,4	38,5±5,5*	4,7±0,5*	2,1±0,3	2,2±0,3*
Вена – ЗМЖВ / Vein-PDA	21,3±6,3*	44,5±14,2	40,5±6,5*	5,1±0,7*	1,8±0,5	1,9±0,4*
Вена – ПКА / Vein-RCA	18,8±3,2*	47,9±11,4	47,6±8,3*	4,4±0,6*	1,7±0,4	1,6±0,4*

Примечание: ** p<0,05; ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь; ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь.*
Note: ** p<0,05; CXA – circumflex artery; LAD – left anterior descending artery; LIMA – left internal mammary artery; PDA – posterior descending artery; RCA – right coronary artery.*

Госпитальная летальность в I и II группах составила по два пациента. В первой группе в одном случае после двухсосудистого коронарного шунтирования (левая внутренняя грудная артерия, ЛВГА, – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, ПМЖВ ЛКА; аутовена – задняя межжелудочковая ветвь правой коронарной артерии, ЗМЖВ ПКА) при КШГ обнаружены стеноз анастомоза >70% ЛВГА с ПМЖВ ЛКА и сдавление шунта к ЗМЖВ ПКА дренажной трубкой. Пациенту выполнено стентирование ПМЖВ ЛКА и репозиция дренажа. Несмотря на коррекцию, состояние оставалось крайне тяжелым, что потребовало подключения вено-артериального ЭКМО. На 5-е сут пациент скончался в связи с прогрессирующей полиорганной недостаточностью. Во втором случае после двухсосудистого коронарного шунтирования (ЛВГА – ПМЖВ ЛКА, аутовена – ЗМЖВ ПКА) наблюдалась аналогичная ангиографическая картина, требующая идентичной лечебной тактики и последующего подключения ЭКМО. Пациент скончался на 84-е сут в связи с неконтролируемым кровотечением из места канюляции восходящей аорты.

Во II группе в первом случае после трехсосудистого коронарного шунтирования (ЛВГА – ПМЖВ ЛКА; аутовена – ветвь тупого края огибающей артерии, ВТК ОА; аутовена – ЗМЖВ) при КШГ обнаружен тромбоз венозного шунта к ЗМЖВ. В связи с ее хронической окклюзией и небольшим диаметром принято решение о проведении консервативной терапии и ВАБК для механической поддержки гемодинамики.

Однако в ближайшие часы у пациента развился кардиогенный шок, в связи с чем подключена ЭКМО. На фоне ЭКМО открылось неконтролируемое диффузное кровотечение, ставшее причиной летального исхода в 1-е сут. Во втором случае после трехсосудистого коронарного шунтирования (ЛВГА – ПМЖВ ЛКА, аутовена – ВТК ОА, аутовена – ПКА) у пациента на 3-и сут после оперативного вмешательства произошла остановка кровообращения. Сердечная деятельность была восстановлена при помощи непрямого массажа сердца и двукратного выполнения электрической кардиоверсии, затем проведена экстренная КШГ, при которой обнаружен тромбоз венозного шунта к ПКА. В связи с выраженным левым типом кровоснабжения сердца и хорошо функционирующими шунтами к ОА ЛКА и ПМЖВ ЛКА от инвазивного вмешательства решено воздержаться. После перевода пациента в отделение реанимации при пробуждении выявлен неврологический дефицит. По данным компьютерной томографии определены диффузный отек и аксиальная дислокация головного мозга, ишемический инсульт в правой затылочной области. На 11-е сут в связи с прогрессирующей полиорганной недостаточностью зафиксирован летальный исход.

Пациенты III группы не нуждались в катехоламиновой и вазопрессорных поддержках, ВАБК и ЭКМО не проводились. Случаев госпитальной летальности в III группе не отмечено.

Обсуждение

При проявлении сердечной слабости в раннем послеоперационном периоде в соответствии с принципами интенсивной терапии необходимо как можно раньше выявить и устранить вызвавшую ее причину. Наиболее грозной причиной острой сердечной недостаточности после АКШ является

Таблица 5. Динамика тропонина I у пациентов исследуемых групп
Table 5. Serial changes of troponin I in patients from the study groups

Временная точка / Time point	I группа / Group I, n = 75	II группа / Group II, n = 28	III группа / Group III, n = 30
1 ч / 1 h	4,2 (2,5…9,7)*	4,8 (3,2…10,9)*	2,6 (1,6…3,7)
6 ч / 6 h	6,5 (4,4…12,3)*	10,1 (4,7…14,3)*	5,2 (3,1…7,2)
12 ч / 12 h	8,4 (3,3…13,6)	10,7 (3,6…20,9)*	5,2 (2,3…7,2)
24 ч / 24 h	8,7 (3,5…19,9)*	10,1 (5,2…20,6)*	3 (1,1…4,2)
48 ч / 48 h	4,8 (2,1…13)*	9,3 (5,2…42)*	1 (0,9…2,1)

Примечание: ** p<0,05.*
Note: ** p<0,05.*

Таблица 4. ЭКГ-изменения у пациентов исследуемых групп
Table 4. ECG changes in patients from the study groups

Параметр / Parameter	I группа / Group I, n = 75	II группа / Group II, n = 28	III группа / Group III, n = 30	p
Q-волна / Q-wave, n (%)	3 (4)	2 (7,1)	0*	0,356
Блокада левой ножки пучка Гиса / Left bundle branch block, n (%)	4 (5,3)	4 (14,3)	0*	0,069
Устойчивая желудочковая аритмия / Ventricular arrhythmia, n (%)	9 (12)	2 (7,1)	0*	0,128
Изменения сегмента ST / ST-segment changes, n (%)	27 (36)	7 (25)	0*	0,001*
Полная АВ-блокада / Complete AV-block, n (%)	3 (4)	1 (3,6)	0*	0,545
Снижение ФВ ≥10% по данным ЭхоКГ / EF decrease by ≥10% according ECHO findings, n (%)	7 (9,3)	5 (17,9)	0*	0,060
Новые зоны гипо- и акинезии / New zones of hypo- and akinesis, n (%)	12 (16)	6 (21,4)	0*	0,038*

Примечание: ** p<0,05; АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада; ФВ – фракция выброса; ЭхоКГ – эхокардиография.*
Note: ** p<0,05; AV block – atrioventricular block; ECHO – echocardiography; EF – ejection fraction.*

периоперационный инфаркт миокарда вследствие дисфункции коронарных шунтов. Однако не всегда признаки сердечной недостаточности в послеоперационном периоде являются проявлением ишемии миокарда: данное состояние может быть вызвано электролитным и метаболическим дисбалансом, длительной окклюзией аорты, гиповолемией, послеоперационным кровотечением [6]. Также стоит помнить про такое серьезное осложнение, как инсульт в интра- или раннем послеоперационном периоде. Если очаг повреждения локализуется в продолговатом мозге, где находится вагусное ядро, у пациентов будут присутствовать симптомы гипотонии и брадикардии [7, 8]. Проведение КШГ всем пациентам с проявлениями сердечной недостаточности при отсутствии четких клинических показаний, по нашему мнению, является спорным решением. У пациента может отсутствовать патология, связанная с коронарными артериями и шунтами, а необоснованная КШГ, несмотря на современный профиль безопасности эндоваскулярных вмешательств, является процедурой высокого риска. Возрастает риск диссекции коронарных шунтов во время их селективной катетеризации, жизнеугрожающих нарушений ритма, сердца и неблагоприятного влияния контрастного вещества. Именно поэтому перед принятием решения о выполнении КШГ необходимо суммировать и оценить результаты неинвазивных методов исследования: данных интраоперационной флоуметрии, послеоперационной ЭКГ, ЭхоКГ с определением сократительной способности миокарда и зон а- и гипокинезии, уровня тропонина I. Однако, согласно данным литературы и полученным нами результатам, ЭКГ и ЭхоКГ, как изолированные факторы, отрицательно коррелируют с результатами послеоперационной ангиографии, что не позволяет на их основании уверенно говорить об ишемии миокарда, ассоциированной с дисфункцией шунтов. Тем не менее в I группе только у одного пациента отсутствовали ишемические изменения по данным ЭКГ и ЭхоКГ, во II группе из 18 пациентов с ангиографическими дефектами 13 имели признаки ишемии. В III группе таких изменений не зафиксировано.

Анализ маркеров повреждения миокарда позволяет более точно выявить ишемию, однако, если в кардиологической практике разработаны устойчивые алгоритмы определения острого инфаркта на основании биохимических лабораторных исследований, при АКШ, по нашим данным и сведениям других авторов, значения тропонина I во всех случаях превышают норму, установленную международным согласительным документом «Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда» [9]. Это не позволяет с уверенностью поставить диагноз острого инфаркта миокарда, связанного с нарушением кровотока по коронарному шунту.

Мы предприняли попытку установить и стандартизировать значения тропонина I после АКШ у пациентов без признаков ишемии по данным ЭКГ и ЭхоКГ, с проходимыми шунтами по данным флоуметрии. Превышение этих значений позволяет более точно диагностировать ишемию миокарда, вызванную дисфункцией шунтов или патологической деформацией коронарного русла вследствие хирургических манипуляций, на основании биохимических изменений и в сжатые сроки выбрать необходимую лечебную тактику. Отмечены достоверные различия значений тропонина I в исследуемых группах в заданных временных интервалах. Это позволяет сделать предположение о том, что превышение данных показателей является диагностически значимым фактором и свидетельствует о серьезной ишемии миокарда, а в сочетании с другими признаками (данные флоуметрии, потребность в кардиотонической поддержке, ЭКГ, ЭхоКГ) – о необходимости неотложной КШГ. Таким образом, результаты представленного исследования позволяют определить критерии для выполнения экстренной КШГ.

Заключение

Абсолютным показанием для проведения КШГ в послеоперационном периоде при изолированном АКШ являются следующие критерии, способствующие выбору оптимальной тактики ведения пациента:

• Уровень тропонина I, превышающий значения, полученные нами в контрольных временных точках.

• Данные ЭКГ, свидетельствующие о повреждении миокарда: впервые появившаяся БЛНПГ, формирование патологического зубца Q, элевация сегмента ST на 2 мм и более, полная AV-блокада, появление желудочковых нарушений ритма.

• По данным ЭхоКГ: снижение фракции выброса более 10% в сравнении с дооперационным значением, впервые возникшие зоны а- и гипокинезии.

• Нарастающие дозы кардиотонической поддержки.

• Данные интраоперационной флоуметрии: средняя скорость кровотока менее 20 мл/мин, пульсовой индекс более 3,0. Однако результаты необходимо соотносить с состоянием дистального русла коронарной артерии.

Конфликт интересов

А.А. Семагин заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.П. Лукин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Фокин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Семагин Алексей Андреевич, кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2 федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация; ассистент кафедры хирургии института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1011-2300

Лукин Олег Павлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация; главный врач федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3162-1523

Фокин Алексей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7806-2357

Author Information Form

Semagin Aleksey A., M.D., Ph.D., a cardiovascular surgeon at the Cardiac Surgery Department No. 2, Federal Centre for Cardiovascular Surgery, Chelyabinsk, Russian Federation; an assistant at the Department of Surgery, Institute of Vocational Education, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1011-2300

Lukin Oleg P., M.D., Ph.D., Professor at the Department of Hospital Surgery, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation; chief physician at the Federal Centre for Cardiovascular Surgery, Chelyabinsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3162-1523

Fokin Aleksey A., Ph.D., Professor, the Head of the Department of Surgery, Institute of Vocational Education, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7806-2357

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сердечно-сосудистые заболевания [электронный ресурс]. Дата обращения (25.12.2020) Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)

2. Taggart D.P., Thomas B. Ferguson Lecture. Coronary artery bypass grafting is stil lthe best treatment for multivessel and left main disease, but patients need to know. Ann.Thorac.Surg. 2006; 82: 1966–1975. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.06.035.

3. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

4. Jain U. Myocardial infarction during coronary artery bypass surgery. J. Cardiothorac.Vasc.Anesth.1992;5:612-23. doi: 10.1016/1053-0770(92)90108-j.

5. Steuer J., Нцrte L.G., Lindahl B., Stehle E. Impact of perioperative myocardial injury on early and long-term outcome after coronary artery bypass grafting. Eur.Heart. J. 2002;23:1219–27. doi: 10.1053/euhj.2002.3171.

6. Алекян Б.Г., Стаферов А.В., Закарян Н.В., Фозилов Х.Г. Виды осложнений чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2010; 6: 27-34.

7. Silvestry F.E., Manaker S., King Jr .T.E., Wilson K.C. Overview of the postoperative management of patients undergoing cardiac surgery. Up To Date[Internet]. 2011. Available from http://www.uptodate.com/contents/postoperative-complicationsamong-patients-undergoing-cardiac-surgery

8. Postoperative complications among patients undergoing cardiac surgery [Internet] [cited 2020 Dez 25].URL: http://www.uptodate.com/contents/postoperative-complications .

9. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; 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 (2018). Circulation. 2018;138(20):e618-e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.

REFERENCES

1. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet] [cited 2020 Dez 25]. Available from: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds) (In Russian)

2. Taggart D.P., Thomas B. Ferguson Lecture. Coronary artery bypass grafting is stil lthe best treatment for multivessel and left main disease, but patients need to know. Ann.Thorac.Surg. 2006; 82: 1966–1975. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.06.035.

3. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

4. Jain U. Myocardial infarction during coronary artery bypass surgery. J. Cardiothorac.Vasc.Anesth.1992;5:612-23. doi: 10.1016/1053-0770(92)90108-j.

5. Steuer J., Нцrte L.G., Lindahl B., Stehle E. Impact of perioperative myocardial injury on early and long-term outcome after coronary artery bypass grafting. Eur.Heart. J. 2002;23:1219–27. doi: 10.1053/euhj.2002.3171.

6. Alekyan B.G., Staferov A.V., Zakaryan N.V., Fozilov Kh. G.Types of complications due to percutaneous coronary interventions in patients with coronary heart disease. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 6: 27-34. (In Russian)

7. Silvestry F.E., Manaker S., King Jr .T.E., Wilson K.C. Overview of the postoperative management of patients undergoing cardiac surgery. Up To Date[Internet]. 2011. Available from http://www.uptodate.com/contents/postoperative-complicationsamong-patients-undergoing-cardiac-surgery

8. Postoperative complications among patients undergoing cardiac surgery [Internet] [cited 2020 Dez 25].URL: http://www.uptodate.com/contents/postoperative-complications .

9. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; 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 (2018). Circulation. 2018;138(20):e618-e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.

Для цитирования: *Семагин А.А., Лукин О.П., Фокин А.А. Показания к коронарошунтографии в раннем послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(1): 65-72. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-65-72*

To cite: *Semagin A.A., Lukin O.P., Fokin A.A. Indications to coronary artery bypass graft angiography in the early postoperative period. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(1): 65-72. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-65-72*

УДК 616.127-036.1:618.2
DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-1-73-82

ПЕРИПАРТАЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА

Е.В. Рудаева[1], И.А. Хмелева[2], К.Б. Мозес[1], В.Г. Мозес[1], И.С. Захаров[3], С.И. Елгина[1], А.А. Марцияш[1], Г.И. Колпинский[1, 3], А.А. Шапкин[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650056; [2] Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасская клиническая больница имени С.В. Беляева», пр. Октябрьский, 22, Кемерово, Российская Федерация, 650066; [3] Государственное автономное учреждение здравоохранения «Клинический консультативно-диагностический центр», пр. Октябрьский, 53/1, Кемерово, Российская Федерация, 650066

Основные положения

• Перипартальная кардиомиопатия ассоциирована с ближайшими и отдаленными рисками смерти для матери и плода.

• Выделено несколько ключевых звеньев патогенеза данной патологии, которые, как считается, способствуют появлению новых направлений в прогнозировании и лечении заболевания.

Резюме

В статье представлен аналитический обзор современных источников научной литературы, освещающих вопросы эпидемиологии, патогенеза и акушерской тактики при перипартальной кардиомиопатии (ПКМП). Данные о заболеваемости ПКМП крайне гетерогенны и зависят от географического региона. Смертность при данной патологии достигает 4–28%. К факторам риска развития ПКМП относятся многоплодная беременность и рождение нескольких детей, семейный анамнез, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, преэклампсия, пониженное питание, старший или подростковый возраст матери и длительное лечение агонистами бета-адренорецепторов. В генезе заболевания ведущая роль отводится генетическому фактору, что подтверждается семейным анамнезом и изменением распространенности заболевания в зависимости от географического расположения. Описана патогенетическая роль вазоингибина – изоформы пролактина, обладающей мощным антиангиогенным, проапоптотическим, провоспалительным и вазоконстрикторным действием. Приведены данные, свидетельствующие о значимости нарушения соотношения ангио- и антиангиогенных факторов. В настоящее время отсутствуют общепринятые клинические рекомендации для акушеров-гинекологов по ведению беременных, рожениц и родильниц с ПКМП. Это обусловлено малым количеством накопленных данных о заболевании. При родоразрешении экстренное кесарево сечение показано в случае наличия у беременной острой сердечной недостаточности и потребности в инотропных лекарственных средствах и/или инвазивной терапии. В то же время, по мнению экспертов Европейского общества кардиологов (ESC, 2018), при отсутствии описанных выше состояний план родоразрешения может быть пересмотрен в сторону естественных родов.

Ключевые слова Перипартальная кардиомиопатия • Беременность • Послеродовый период

Поступила в редакцию: *17.11.2020;* ***поступила после доработки:*** *27.12.2020;* ***принята к печати:*** *10.01.2021*

PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY: EPIDEMIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY, AND MANAGEMENT

E.V. Rudaeva[1], I.A. Khmeleva[2], K.B. Moses[1], V.G. Moses[1], I.S. Zakharov[3], S.I. Elgina[1], A.A. Marciyash[1], G.I. Kolpinskiy[1, 3], A.A. Shapkin[1]

[1] Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056; [2] Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Oktyabrsky Ave., 22, Kemerovo, Russian Federation, 650000; [3] Kemerovo Clinical Advisory and Diagnostic Center, 53/1, Oktyabrsky Ave., Kemerovo, Russian Federation, 650066

Для корреспонденции: *Вадим Гельевич Мозес, vadimmoses@mail.ru; адрес: ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Россия, 650056*
Corresponding author: *Vadim G. Moses, vadimmoses@mail.ru; address: 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056*

Highlights

• Peripartum cardiomyopathy is associated with immediate and long-term maternal and fetal mortality.
• The key pathogenetic links of peripartum cardiomyopathy given rise to novel approaches in the prognosis and treatment have been identified.

Abstract

The article summarizes the current knowledge on epidemiology, pathophysiology, and management of patients with peripartum cardiomyopathy. The incidence of peripartum cardiomyopathy varies and largely depends on the geographic region. The overall mortality reaches up to 4–28%. Risk factors for developing peripartum cardiomyopathy include multiple pregnancies and multiple births, family history, smoking, diabetes mellitus, hypertension, preeclampsia, poor nutrition, older or adolescent maternal age, and long-term treatment with beta-adrenergic agonists. Genetic factors play the leading role in the pathophysiology of peripartum cardiomyopathy. It is generally confirmed by family history and the incidence variation depending on the geographical region. The pathogenetic role of vasoinhibin, an isoform of prolactin, is described. Vasoinhibin has antiangiogenic, proapoptotic, proinflammatory, and vasoconstrictor effects. The important role of an imbalance between angiogenic and antiangiogenic factors is discussed. There are no guidelines for obstetricians and gynecologists on the management of pregnant women, parturient women, and postpartum women. One of the reasons is the absence of evidence. An urgent cesarean section is indicated if the pregnant woman has acute heart failure and requires inotropic support and/or invasive therapy. However, 2018 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy recommend vaginal delivery in these patients.

Keywords Peripartum cardiomyopathy • Pregnancy • Postpartum period

Received: *17.11.2020;* ***received in revised form:*** *27.12.2020;* ***accepted:*** *10.01.2021*

Список сокращений

ДИ	– доверительный интервал	sVEGF-R1	– растворимый рецептор 1 фактора роста эндотелия сосудов
ПКМП	– перипартальная кардиомиопатия		
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия	VEGF	– фактор роста эндотелия сосудов

Введение

Врожденные и приобретенные заболевания сердца у беременных являются одной из причин материнской смертности и находятся в зоне особого внимания кардиологов и акушеров. Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) представляет особый интерес, так как, несмотря на относительно редкую частоту, сопровождается высоким уровнем летальности [1].

Перипартальная кардиомиопатия – диагноз-исключение. Рабочая группа экспертов Европейского общества кардиологов (ESC), изучающая ПКМП, определяет данное заболевание как идиопатическую кардиомиопатию, представленную сердечной недостаточностью вследствие систолической дисфункции левого желудочка (фракция выброса <45 %), возникающую в конце беременности или в течение нескольких месяцев после родов, если были исключены другие причины сердечной недостаточности [2]. В настоящее время достигнут консенсус в отношении того, что ПКМП является отдельным заболеванием, а не дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), манифестация которой происходит в ответ на увеличение объема циркулирующей крови во время беременности. Основным аргументом в пользу данной версии является факт частого выявления ПКМП в послеродовом периоде, когда объем циркулирующей крови, обусловленный беременностью, снижается [3].

Эпидемиология ПКМП точно не установлена, составляя в популяции, по разным данным, менее 0,1% [4]. Представленные в литературе данные о заболеваемости ПКМП крайне гетерогенны и зависят от географического региона: в США показатель достигает одного случая на 4 350 родов, в Японии 1:20 000, в Южной Африке 1:100–1:1 000 [5–10]. Данные о распространенности ПКМП в Российской Федерации в настоящее время отсутствуют. В ряде популяционных исследований отмечается рост заболеваемости ПКМП в некоторых странах. Например, в США этот показатель вырос с 1:4 350 в 1990–1993 гг. до 1:968 в 2003–2011 гг. [11]. Точного объяснения этому феномену нет, хотя высказывалось предположение, что рост обусловлен увеличением материнского возраста, ростом использования вспомогательных репродуктивных технологий, повышением частоты артериальной гипертензии в популяции человека и улучшением диагностики ПКМП [12–14].

Факторами риска развития ПКМП в настоящее время считают многоплодную беременность и рождение нескольких детей, семейный анамнез, этническую принадлежность, курение, сахарный диабет, артериальную гипертонию, преэклампсию, пониженное питание, старший или подростковый возраст матери и длительное лечение агонистами бета-адренорецепторов [15–17]. Однако данных о том, являются ли они управляемыми, пока нет. Смертность при ПКМП существенно различается в зависимости от географического региона и достигает, по разным данным, 4–28% [18, 19].

К сожалению, несмотря на успехи в развитии медицины, патогенез перипартальной кардиомиопатии до сих пор остается предметом дискуссий. Выделяют несколько ключевых звеньев патогенеза ПКМП, которые могут способствовать появлению новых направлений в прогнозировании и лечении заболевания.

Генетический фактор

В генезе заболевания ведущая роль отводится генетическому фактору, что подтверждается несколькими фактами. Во-первых, распространенность заболевания существенно меняется в зависимости от географического положения страны, в которой выполнена эпидемиологическая оценка ПКМП, и этнических групп исследуемых женщин. Крупное популяционное исследование в США показало значительные различия в заболеваемости ПКМП у разных рас: общая заболеваемость в исследовании составила 1:4 025 родов, заболеваемость среди белых, афроамериканцев, латиноамериканцев и азиатов – 1:4 075, 1:1 421, 1:9 861 и 1:2 675 соответственно [20].

Во-вторых, накоплены данные, подтверждающие семейную предрасположенность при ПКМП, которая встречается примерно у 10–15% больных [21]. Чаще всего прослеживалась связь между ПКМП и семейной ДКМП, при которой описано более 50 различных генетических мутаций [22]. Например, в исследовании A. Morales и соавт. (2010) среди 4 110 женщин, являвшихся родственниками первой линии 520 пациентов с ДКМП, в 45 случаях диагностирована ПКМП; при молекулярно-генетическом исследовании этих женщин в трех случаях обнаружены семейные мутации в генах *MYH7, SCN5A* и *PSEN2*, в двух случаях выявлены спорадические мутации в *MYH6* и *TNNT2*, в одном случае – мутация в *MYBPC3* [23]. Еще в нескольких работах продемонстрирован отягощенный анамнез по ДКМП у женщин с ПКМП и выявлен ряд мутаций, включая мутацию (c.149A>G, p.Gln50Arg) в гене, кодирующем сердечный тропонин С (*TNNC1*) [24–26].

K.Y. van Spaendonck-Zwarts с коллегами при обследовании 90 семей с ДКМП в Нидерландах у пяти выявили ПКМП [27]. В более позднем исследовании эти же авторы, обследуя 18 семей с ПКМП и ДКМП из разных стран, определили, что среди членов семей наиболее распространенными мутациями были вариации гена *TTN* [28].

При этом в большинстве перечисленных работ исследователи подчеркивают, что объяснить генез ПКМП только лишь генетическим фактором невозможно. Главной проблемой таких исследований является вопрос, действительно ли выявленная мутация может вызвать кардиомиопатию, ведь, по некоторым данным, до 5% населения Земли имеют генетические мутации, связанные с ДКМП, однако частота заболевания в популяции человека намного ниже [3]. Тем не менее исследования в этом направлении продолжаются, а перспективной стратегией лечения ПКМП представляется генная терапия [29].

Воздействие пролактина

Еще одно звено патогенеза ПКМП обусловлено токсическим воздействием на миокард вазоингибина – изоформы пролактина с молекулярной массой 16 кДа (little prolactin), обладающей мощным антиангиогенным, проапоптотическим, провоспалительным и вазоконстрикторным действием [30–32]. Указанные биологические эффекты пролактина с молекулярной массой 16 кДа реализуются путем ингибирования активации сигнальных путей MAPK (mitogen-activated protein kinase), Ras-Tiam1-Rac1-Pak1 и др. [33, 34].

D. Hilfiker-Kleiner с соавт. (2007), исследуя модель ПКМП на модифицированных мышах с удаленным кардиопротективным геном *STAT3*, обнаружили в миокарде повышенную экспрессию катепсина D, расщепляющего пролактин до вазоингибина, который в свою очередь оказывал васкулотоксическое и провоспалительное действие на миокард [35]. Введение мышам бромокриптина предотвращало запуск ПКМП, тогда как увеличение экспрессии катепсина D ухудшало кровоснабжение и функцию сердца. Полученные результаты открыли новое направление в исследовании ПКМП [36]. J. Halkein и коллеги (2013) установили, что вазоингибин индуцировал в эндотелиальных клетках экспрессию микроРНК miR-146a, что ослабляло ангиогенез за счет подавления NRAS – сигнального белка, представителя семейства белков RAS. Результаты исследования показали, что miR-146a является медиатором вазоингибина и потенциально может служить биомаркером и терапевтической мишенью при ПКМП. Авторы также продемонстрировали, что, несмотря на генетическую общность, ПКМП и ДКМП имеют существенные различия в патогенезе, так как miR-146a был повышен в плазме и ткани сердца у пациентов с ПКМП, но не у больных ДКМП [37].

Клиническое исследование эффективности бромокриптина у шести женщин с ПКМП показало улучшение клинического течения заболевания. Есть мнение, что бромокриптин может купировать ПКМП в острой фазе и предотвратить рецидив

заболевания при последующей беременности, однако рекомендовать его для применения без результатов масштабных исследований в настоящее время не представляется возможным [38–41].

Антиангиогенные факторы

Научный интерес к этому звену патогенеза появился после того, как в практике стала широко применяться антиангиогенная терапия онкологических и офтальмологических больных. Лечение моноклональными антителами, нейтрализующими фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), и низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназ нередко сопровождается побочными эффектами в виде кардиомиопатии и сердечной недостаточности, которые обусловлены непосредственно антиангиогенным эффектом терапии [42].

Еще одним толчком к исследованию в этом направлении послужили работы, установившие взаимосвязь между ПКМП и преэклампсией [6]. В качестве примера можно привести когортное исследование I. Behrens (2019) и соавт., в котором были изучены 1 088 063 женщины, у 126 из которых развилась ПКМП [43]. У беременных с гипертензивными расстройствами риск ПКМП был выше: при тяжелой преэклампсии относительный риск (ОР) составил 21,2 (95% доверительный интервал, ДИ, 12,0–37,4); при преэклампсии ОР 10,2 (95% ДИ 6,18–16,9); при гестационной гипертензии ОР 5,16 (95% ДИ 2,11–12,6). При этом относительные риски ПКМП у пациенток с преэклампсией и гестационной гипертензией не различались ($p = 0,18$), однако относительный риск заболевания у больных тяжелой преэклампсией был достоверно выше ($p = 0,02$). Еще один метаанализ 22 исследований 2012 г. показал, что при тяжелой преэклампсии частота ПКМП в четыре раза выше, чем в общей популяции беременных (22 против 5% соответственно; 95% ДИ 16,0–28,0, $p<0,001$) [44].

Известно, что в патогенезе преэклампсии существенная роль отводится нарушению соотношения ангио- и антиангиогенных факторов, которые регулируют формирование сосудов плаценты путем васкуло-, а затем ангиогенеза. Наиболее интересным и перспективным в отношении прогнозирования преэклампсии биомаркером является растворимый рецептор 1 фактора роста эндотелия сосудов (sVEGF-R1), или растворимая fms-подобная тирозинкиназа (sFlt-1), которая представляет собой сплайс-вариант одного из рецепторов VEGF и обладает антиангиогенными свойствами [45]. Биологическая роль sVEGF-R1 заключается в регуляции биодоступности ангиогенных факторов в сыворотке крови путем их связывания [46]. К концу беременности в организме формируется сильное антиангиогенное состояние, обусловленное постепенным увеличением секреции плацентой ингибиторов VEGF, включая sVEGF-R1. При многоплодной беременности и преэклампсии секреция антиангиогенных факторов значительно увеличивается, поэтому sVEGF-R1 сегодня используют в качестве скрининга преэклампсии. У женщин с ПКМП через четыре – шесть недель после родов обнаружено 10–15-кратное превышение уровня sFlt-1 в плазме, тогда как при физиологической беременности концентрация sFlt-1 нормализуется в течение 48–72 ч после родов, причем механизм, объясняющий этот феномен, до настоящего времени не раскрыт [47].

Дальнейшее развитие этого направления позволило установить связь между антиангиогенными факторами и ПКМП. I.S. Patten (2012) с соавт. исследовали генно-модифицированных мышей, у которых отсутствовал кардиопротективный ген *PGC-1α* [48]. Белок PGC-1α является транскрипционным коактиватором, который регулирует гены, участвующие в энергетическом обмене в тканях, и наиболее высоко экспрессируется в сердце [49]. Одним из эффектов PGC-1α является управление экспрессией ангиогенных факторов, в том числе VEGF, что приводит к образованию новых кровеносных сосудов. У беременных мышей с удаленным *PGC-1α* всегда развивались признаки ПКМП, которые купировались у некоторых особей подкожным введением белка VEGF-121, то есть искусственным созданием ангиогенного состояния. Дополнительное введение в терапию бромокриптина привело к полному купированию ПКМП у беременных мышей.

N.A. Bello и коллеги в 2015 г. предложили модель развития ПКМП, которую они назвали комбинацией двух ударов. Первым «ударом» является васкулотоксическая среда, создаваемая системными антиангиогенными месседжерами и пролактином во время поздней беременности и в послеродовом периоде. Второй «удар» включает генетически обусловленную восприимчивость пациента, при которой за счет аномальной функции PGC-1α либо острого или хронического воспаления формируется недостаточная локальная проангиогенная защита в сердце [50].

Акушерская тактика при ПКМП

Во многих странах, включая Российскую Федерацию, клинические рекомендации для акушеров-гинекологов по ведению беременных, рожениц и родильниц с ПКМП не приняты. Это обусловлено малым количеством накопленных данных о заболевании.

При манифестации заболевания во время беременности ведение такой пациентки целесообразно в условиях многопрофильного специализированного стационара командой наиболее опытных акушеров, кардиологов и анестезиологов [51].

В отношении показаний к оперативным родам при ПКМП существует следующее мнение: неотложное кесарево сечение может быть показано гемодинамически нестабильной беременной с острой сердечной недостаточностью, нуждающейся

в инотропных лекарственных средствах и/или инвазивной терапии [51]. С другой стороны, по мнению экспертов Европейского общества кардиологов (ESC, 2018), при отсутствии описанных выше состояний план родоразрешения может быть пересмотрен в сторону естественных родов [52, 53].

У таких пациенток в послеродовом периоде необходимо прогнозировать и профилактировать риск повышенной нагрузки на сердце объемом, который обусловлен аутотрансфузией в кровоток матери примерно 500 мл крови из маточно-плацентарных сосудов. Этот риск не зависит от срока и метода родоразрешения, что является еще одним доводом против досрочного прерывания беременности [54].

Терапия стероидами, применяемая для ускорения созревания сурфактанта плода при преждевременном родоразрешении до 34 нед. беременности, может вызвать задержку жидкости и тем самым утяжелить сердечную недостаточность. Для профилактики этого осложнения целесообразно назначать диуретики [51].

Для индукции родов при ПКМП следует отдавать предпочтение механическим (катетер Фолея), а не фармакологическим методам. Это связано с теоретическим риском негативного воздействия применяемых для индукции препаратов (простагландинов, окситоцина) на кровоснабжение и сократительную функцию сердца [55, 56].

В родах таким пациентам рекомендуется тщательный гемодинамический мониторинг, правильное позиционирование для профилактики синдрома нижней полой вены, раннее проведение эпидуральной анестезии для минимизации симпатического стресса и уменьшения преднагрузки на сердце [57].

Учитывая роль пролактина в генезе ПКМП, весьма дискуссионным является вопрос о поощрении у таких родильниц грудного вскармливания [58]. С одной стороны, секреция пролактина, участвующего в патогенезе ПКМП, при грудном вскармливании увеличивается. С другой стороны, клинических данных, доказывающих, что грудное вскармливание ухудшает течение ПКМП, в настоящее время нет [59]. Таким образом, рекомендовано обсуждать вопрос грудного вскармливания с каждой конкретной пациенткой, ориентируясь на показатели ее гемодинамики [60].

Заключение

Ведущая роль в патогенезе перипартальной кардиомиопатии принадлежат генетическому фактору. Кроме того, важное значение имеет влияние вазоингибина, который обладает мощным антиангиогенным, проапоптотическим, провоспалительным и вазоконстрикторным действием. Также представляет научный и практический интерес влияние дисбаланса ангио- и антиангиогенных факторов на формирование ПКМП. В связи с малым количеством накопленного клинического опыта в настоящее время отсутствуют общепринятые клинические рекомендации для акушеров-гинекологов по ведению беременных, рожениц и родильниц с ПКМП. При родоразрешении экстренное кесарево сечение показано при наличии у беременной острой сердечной недостаточности и потребности в инотропных лекарственных средствах и/или инвазивной терапии. В то же время, по мнению экспертов Европейского общества кардиологов, при отсутствии описанных выше состояний план родоразрешения может быть пересмотрен в сторону естественных родов.

REVIEWS

Конфликт интересов

Е.В. Рудаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Хмелева заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Б. Мозес заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Г. Мозес заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.С. Захаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.И. Елгина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Марцияш заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.И. Колпинский заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Шапкин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Рудаева Елена Владимирова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6599-9906

Хмелева Ирина Анатольевна, заведующая отделением кардиологии государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская клиническая больница имени С.В. Беляева», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-33-17-1351

Мозес Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования

Author Information Form

Rudaeva Elena V., Ph.D., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology named G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6599-9906

Khmeleva Irina A., M.D., the Head of the Cardiology Department, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-33-17-1351

Moses Kira B., a lecturer assistant at the Department of Outpatient Care and Nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2906-6217

«Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2906-6217

Мозес Вадим Гельевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3269-9018

Moses Vadim G., Ph.D., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology named G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3269-9018

Захаров Игорь Сергеевич, доктор медицинских наук, заместитель главного врача государственного автономного учреждения здравоохранения «Клинический консультативно-диагностический центр», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6167-2968

Zakharov Igor S., Ph.D., Deputy Medical Director of the Kemerovo Clinical Advisory and Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6167-2968

Елгина Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6966-2681

Elgina Svetlana I., Ph.D., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology named G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6966-2681

Марцияш Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2948-9666

Marciyash Alexey A., Ph.D., Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics, and Rehabilitation, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2948-9666

Колпинский Глеб Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; главный врач государственного автономного учреждения здравоохранения «Клинический консультативно-диагностический центр», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5526-2687

Kolpinskiy Gleb I., Ph.D., Professor at the Department of Radiology Diagnosis and Therapy, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; Medical Director of the Kemerovo Clinical Advisory and Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5526-2687

Шапкин Александр Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8938-3700

Shapkin Alexander A., Ph.D., Associate Professor at the Department of Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8938-3700

Вклад авторов в статью

РЕВ – анализ литературы, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХИА – анализ литературы, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МКБ – анализ литературы, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МВГ – анализ литературы, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЗИС – анализ литературы, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЕСИ – анализ литературы, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

REV – literature review, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KhIA – literature review, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

MKB – literature review, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MVG – literature review, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ZIS – literature review, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ESI – literature review, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

МАА – анализ литературы, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

MAA – literature review, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

КГИ – анализ литературы, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

KGI – literature review, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ШАА – анализ литературы, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ShAA – literature review, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pfeffer T.J., Hilfiker-Kleiner D. Pregnancy and heart disease: pregnancy-associated hypertension and peripartum cardiomyopathy. Curr Probl Cardiol. 2018; 43 (9): 364-388. doi:10.1016/j.cpcardiol.2017.10.005

2. Vatutin N.T., Taradin G.G., Popelnukhina L.G., Gritzenko Y.P., Sidorenko I.A. Treatment of peripartum cardiomyopathy (review). Archive of internal medicine. 2017; 7 (5): 340-349. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-5-340-349

3. Kamiya C.A., Yoshimatsu J., Ikeda T. Peripartum cardiomyopathy from a genetic perspective. Circ J. 2016; 80 (8): 1684-8. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0342

4. Lewey J., Levine L., Elovitz M., Irizarry O.C., Arany Z. Importance of early diagnosis in peripartum cardiomyopathy. Hypertension. 2020; 75 (1): 91-97. doi:10.1161/hypertensionaha.119.13291

5. Isogai T., Chizuko A., Kamiya C.A. Worldwide incidence of peripartum cardiomyopathy and overall maternal mortality. Review Int Heart J. 2019; 60 (3): 503-511. doi:10.1536/ihj.18-729

6. Masoomi R., Shah Z., Arany Z., Gupta K. Peripartum cardiomyopathy: an epidemiologic study of early and late presentations. Pregnancy Hypertens. 2018; 13: 273-278. doi:10.1016/j.preghy.2018.06.018

7. Hakata S., Umegaki T., Soeda T., Nishimoto K., Ando A., Anada N., Uba T., Sumi C., Kamibayashi T. Bromocriptine use for sudden peripartum cardiomyopathy in a patient with preeclampsia: a case report. JA Clin Rep. 2019; 5 (1): 38. doi:10.1186/s40981-019-0256-8

8. Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: diagnosis, prognosis, and management. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 659-670.

9. Kamiya C.A., Kitakaze M., Ishibashi-Ueda H., Nakatani S., Murohara T., Tomoike H., Ikeda T. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy. Circ J 2011; 75: 1975-1981.

10. Karaye K.M., Ishaq N.A., Sa'idu H. Balarabe S.A., Talle M.A., Isa M.S., Adamu U.G., Umar H., Okolie H.I., Shehu M.N., Mohammed I.Y., Sanni B., Ogah O.S., Oboirien I., Umuerri E.M., Mankwe A.C., Shidali V.Y., Njoku P., Dodiyi-Manuel S., Shogade T.T., Olunuga T., Ojji D., Josephs V., Mbakwem A.C., Tukur J., Isezuo S.A.; PEACE Registry Investigators. Incidence, clinical characteristics, and risk factors of peripartum cardiomyopathy in nigeria: Results from the PEACE registry. ESC Heart Fail. 2020; 7 (1): 235-243. doi: 10.1002/ehf2.12562

11. Kolte D., Khera S., Aronow W.S., Palaniswamy C., Mujib M., Ahn C., Jain D., Gass A., Ahmed A., Panza J.A., Fonarow G.C. Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population-based study. J Am Heart Assoc. 2014; 3: e001056. doi: 10.1161/JAHA.114.001056.

12. Thompson J.L., Kuklina E.V., Bateman B.T., Callaghan W.M., James A.H., Grotegut C.A. Medical and obstetric outcomes among pregnant women with congenital heart disease. Obstet Gynecol. 2015; 126 (2): 346-54. doi:10.1097/aog.0000000000000973

13. Grotegut C.A., Kuklina E.V., Anstrom K.J. Factors associated with the change in prevalence of cardiomyopathy at delivery in the period 2000-2009: A population-based prevalence study. BJOG. 2014; 121 (11): 1386-94. doi: 10.1111/1471-0528.12726

14. Azibani F., Sliwa K. Peripartum cardiomyopathy: an update. Curr heart fail rep. 2018; 15 (5): 297-306. doi: 10.1007/s11897-018-0404-x

15. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C., Cifkova R., Ferreira R., Foidart J-M. и др. Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012; 8 (3): 3-60. doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-3-3-60 (In Russian)

16. Мозес В.Г. Роль системного поражения соединительной ткани в генезе варикозного расширения вен малого таза у подростков. Казанский медицинский журнал. 2006; 87(2): 102-104

17. Рудаева Е.В., Мозес В.Г., Кашталап В.В., Захаров И.С., Елгина С.И., Рудаева Е.Г. Врожденные пороки сердца и беременность. Фундаментальная и клиническая медицина. 2019; 4 (3): 102-112

18. Safirstein J.G., Ro A.S., Grandhi S., Wang L., Fett J.D., Staniloae C. Predictors of left ventricular recovery in a cohort of peripartum cardiomyopathy patients recruited via the internet. Int J Cardiol. 2012; 154: 27-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.065.

19. McNamara D.M., Elkayam U., Alharethi R., Damp J., Hsich E., Ewald G. et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). J Am Coll Cardiol. 2015; 66: 905-14. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1309

20. Brar S.S., Khan S.S., Sandhu G.K., Jorgensen M.B., Parikh N., Hsu J.W., Shen A.Y. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. Am J Cardiol 2007; 100: 302-304. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.02.092.

21. Lee Y.Z.J., Judge D.P. The role of genetics in peripartum cardiomyopathy. Review J Cardiovasc Transl Res. 2017; 10 (5-6): 437-445. doi: 10.1007/s12265-017-9764-y

22. McNally E.M., Puckelwartz M.J. Genetic variation in cardiomyopathy and cardiovascular disorders. Circ J 2015; 79: 1409-1415. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0536.

23. Morales A., Painter T., Li R., iegfried J,D,, Li D,, Norton N,, Hershberger R,E. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. Circulation. 2010; 121 (20): 2176-82. doi:10.1161/circulationaha.109.931220

24. van Spaendonck-Zwarts K.Y., van Tintelen J.P., van Veldhuisen D.J., van der Werf R., Jongbloed J.D., Paulus W.J., Dooijes D., van den Berg M.P. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. Circulation. 2010; 121 (20): 2169-75. doi: 10.1161/circulationaha.109.929646

25. Шибельгут Н.М., Захаров И.С., Мозес В.Г. Клинико-биохимические проявления недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у беременных с варикозной болезнью вен малого таза. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010; 6 (1). С. 56-60

26. Шибельгут Н.М., Мозес В.Г., Захаров И.С., Колесникова Н.Б. Течение беременности и исходы родов у женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани. Медицина в Кузбассе. 2009; 8 (4). С. 28-31

27. van Spaendonck-Zwarts K.Y., van Tintelen J.P., van Veldhuisen D.J., van der Werf R., Jongbloed J.D., Paulus W.J., Dooijes D., van den Berg M.P. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. Circulation 2010; 121: 2169–2175. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.929646.

28. van Spaendonck-Zwarts K.Y., Posafalvi A., van den Berg M.P., Hilfiker-Kleiner D., Bollen I.A., Sliwa K., Alders M., Almomani R., van Langen I.M., van der Meer P., Sinke R.J., van der Velden J., Van Veldhuisen D.J., van Tintelen J.P., Jongbloed J.D. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 2014; 35: 2165–2173. doi: 10.1093/eurheartj/ehu050.

29. Hayward C., Patel H., Lyon A. Gene therapy in heart failure: SERCA2a as a therapeutic target. Circ J 2014; 78: 2577–2587. doi: 10.1253/circj.cj-14-1053

30. Onusko E., McDermott M.R., Robbins N. Probenecid treatment improves outcomes in a novel mouse model of peripartum cardiomyopathy. PLoS One. 2020; 15 (3): e0230386. doi: 10.1371/journal.pone.0230386

31. de la Torre P., Pérez-Lorenzo M.J., Alcázar-Garrido Á., Flores A.I. Cell-based nanoparticles delivery systems for targeted cancer therapy: lessons from anti-angiogenesis treatments. Molecules. 2020; 25 (3): 715. doi: 10.3390/molecules25030715

32. Cunningham F.G., Byrne J.J., Nelson D.B. Peripartum cardiomyopathy. Obstet Gynecol. 2019; 133 (1): 167-179. doi: 10.1097/AOG.0000000000003011

33. Yang S.H., Sharrocks A.D., Whitmarsh A.J. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. Gene. 2013; 513 (1): 1-13. doi:10.1016/j.gene.2012.10.033

34. Lee S.H., Kunz J., Lin S.H., Yu-Lee L. 16-kDa prolactin inhibits endothelial cell migration by down-regulating the ras-tiam1-rac1-pak1 signaling pathway. Cancer Res. 2007 15; 67 (22): 11045-53. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0986

35. Hilfiker-Kleiner D., Kaminski K., Podewski E., Bonda T., Schaefer A., Sliwa K. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. Cell. 2007; 128: 589-600. doi: 10.1016/j.cell.2006.12.036.

36. Ricke-Hoch M., Bultmann I., Stapel B., Condorelli G., Rinas U., Sliwa K., Scherr M., Hilfiker-Kleiner D. Opposing roles of Akt and STAT3 in the protection of the maternal heart from peripartum stress. Cardiovasc Res. 2014; 101(4): 587-96. doi: 10.1093/cvr/cvu010

37. Halkein J., Tabruyn S.P., Ricke-Hoch M., Haghikia A., Nguyen N.Q., Scherr M., Castermans K., Malvaux L., Lambert V., Thiry M., Sliwa K., Noel A., Martial J.A., Hilfiker-Kleiner D., Struman I. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. J Clin Invest. 2013; 123: 2143-54. doi: 10.1172/JCI64365.

38. Sliwa K., Blauwet L., Tibazarwa K., Libhaber E., Smedema J.P., Becker A., McMurray J., Yamac H., Labidi S., Struman I., Hilfiker-Kleiner D. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. Circulation. 2010; 121: 1465-1473. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496.

39. Hilfiker-Kleiner D., Meyer G.P., Schieffer E., Goldmann B., Podewski E., Struman I., Fischer P., Drexler H. Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 50: 2354-2355. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.006.

40. Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Berliner D., Vogel-Claussen J., Schwab J., Franke A., Schwarzkopf M., Ehlermann P., Pfister R., Michels G., Westenfeld R., Stangl V., Kindermann I., Kühl U., Angermann C.E., Schlitt A., Fischer D., Podewski E., Böhm M., Sliwa K., Bauersachs J. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. Randomized Controlled Trial Eur Heart J. 2017; 38(35):2671-2679. doi: 10.1093/eurheartj/ehx355

41. Koenig T., Bauersachs J., Hilfiker-Kleiner D. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy. Card Fail Rev. 2018; 4 (1): 46-49. doi: 10.15420/cfr.2018:2:2

42. Avila M.S., Siqueira S.R.R., Ferreira S.M.A., Bocchi E.A. Prevention and treatment of chemotherapy-induced cardiotoxicity. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2019; 15 (4): 267-273. doi:10.14797/mdcj-15-4-267

43. Behrens I., Basit S., Lykke J.A., Ranthe M.F., Wohlfahrt J., Bundgaard H., Melbye M., Boyd H.A. Hypertensive disorders of pregnancy and peripartum cardiomyopathy: a nationwide cohort study. PLoS One. 2019; 14 (2): e0211857. doi: 10.1371/journal.pone.0211857

44. Bello N., Rendon I.S.H., Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. Review J Am Coll Cardiol. 2013; 62 (18): 1715-1723. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.717

45. Приходько Н.Г. Роль факторов роста в инвазии трофобласта и их ассоциация с патологическим течением беременности. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019; 74: 111-118. doi: 10.36604/1998-5029-2019-74-111-118

46. Яковлева Н.Ю., Хазова Е.Л., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е. Соотношение ангиогенных и антиангиогенного факторов при преэклампсии. Артериальная гипертензия. 2016; 22 (5): 488-494

47. Rajakumar A., Michael H.M., Rajakumar P.A., Shibata E., Hubel C.A., Karumanchi S.A., Thadhani R., Wolf M., Harger G., Markovic N. Extra-placental expression of vascular endothelial growth factor receptor-1, (Flt-1) and soluble Flt-1 (sFlt-1), by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in normotensive and preeclamptic pregnant women. Placenta. 2005; 26: 563-73. doi: 10.1016/j.placenta.2004.09.001.

48. Patten I.S., Rana S., Shahul S., Rowe G.C., Jang C., Liu L., Hacker M.R., Rhee J.S., Mitchell J., Mahmood F., Hess P., Farrell C., Koulisis N., Khankin E.V., Burke S.D., Tudorache I., Bauersachs J., del Monte F., Hilfiker-Kleiner D., Karumanchi S.A., Arany Z. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. Nature. 2012; 485 (7398): 333-338. doi: 10.1038/nature11040

49. van Opbergen C.J.M., den Braven L., Delmar M., van Veen T.A.B. Mitochondrial dysfunction as substrate for arrhythmogenic cardiomyopathy: a search for new disease mechanisms. Front Physiol. 2019; 10: 1496. doi: 10.3389/fphys.2019.01496

50. Bello N.A., Zoltan Arany Z. Molecular mechanisms of peripartum cardiomyopathy: A vascular/hormonal hypothesis. Trends Cardiovasc Med. 2015; 25 (6): 499-504. doi: 10.1016/j.tcm.2015.01.004

51. Alexander D., Langford K., Dresner M. Pregnancy and cardiac disease: peripartum aspects. In: Steer PJ, Gatzoulis MA eds. Heart disease and pregnancy, 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. pp. 208-17.

52. ESC Guidelines on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Practice Guideline Eur Heart J. 2011; 32 (24): 3147-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehr218

53. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J., Blomström-Lundqvist C., Cífková R., De Bonis M., Iung B., Johnson M. 2018 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy. Kardiol Pol. 2019; 77 (3): 245-326. doi: 10.5603/KP.2019.0049

54. Ramsay M. Management of the puerperium in women with heart disease. In: Steer P.J., Gatzoulis M.A. eds. Heart disease and pregnancy, 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. pp. 218-26.

55. Edupuganti M.M., Ganga V. Acute myocardial infarction in pregnancy: Current diagnosis and management approaches. Indian Heart J. 2019; 71 (5): 367-374. doi: 10.1016/j.ihj.2019.12.003

56. Marstrand P., Picard K., Lakdawala N.K. Second hits in dilated cardiomyopathy. Curr Cardiol Rep. 2020; 22 (2): 8. doi: 10.1007/s11886-020-1260-3

57. Seeland U., Goldin-Lang P., Regitz-Zagrosek V. Cardiovascular diseases in pregnancy: facts of the new guideline. Dtsch Med Wochenschr. 2012; 137 (31-32): 1568-72. doi: 10.1055/s-0032-1305187

58. Koczo A., Marino A., McNamara D.M. Breastfeeding in patients with heart failure: Lack of evidence and consensus. JACC Basic Transl Sci. 2019; 4 (7): 867. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.10.001

59. Arany Z., Feldman A.M. To breastfeed or not to breastfeed with peripartum cardiomyopathy. JACC Basic Transl Sci. 2019; 4 (3): 301-303. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.03.005

60. Koczo A., Marino A., Jeyabalan A., Elkayam U., Cooper L.T., Fett J., Briller J., Hsich E., Blauwet L., McTiernan C., Morel P.A., Hanley-Yanez K., McNamara D.M.; IPAC Investigators. Breastfeeding, cellular immune activation, and myocardial recovery in peripartum cardiomyopathy. JACC Basic Transl Sci. 2019 Jun 24; 4 (3): 291-300. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.01.010

REFERENCES

1. Pfeffer T.J., Hilfiker-Kleiner D. Pregnancy and heart disease: pregnancy-associated hypertension and peripartum cardiomyopathy. Curr Probl Cardiol. 2018; 43 (9): 364-388. doi:10.1016/j.cpcardiol.2017.10.005

2. Vatutin N.T., Taradin G.G., Popelnukhina L.G., Gritzenko Y.P., Sidorenko I.A. Treatment of peripartum cardiomyopathy (review). Archive of internal medicine. 2017; 7 (5): 340-349. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-5-340-349

3. Kamiya C.A., Yoshimatsu J., Ikeda T. Peripartum cardiomyopathy from a genetic perspective. Circ J. 2016; 80 (8): 1684-8. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0342

4. Lewey J., Levine L., Elovitz M., Irizarry O.C., Arany Z. Importance of early diagnosis in peripartum cardiomyopathy. Hypertension. 2020; 75 (1): 91-97. doi:10.1161/hypertensionaha.119.13291

5. Isogai T., Chizuko A., Kamiya C.A. Worldwide incidence of peripartum cardiomyopathy and overall maternal mortality. Review Int Heart J. 2019; 60 (3): 503-511. doi:10.1536/ihj.18-729

6. Masoomi R., Shah Z., Arany Z., Gupta K. Peripartum cardiomyopathy: an epidemiologic study of early and late presentations. Pregnancy Hypertens. 2018; 13: 273-278. doi:10.1016/j.preghy.2018.06.018

7. Hakata S., Umegaki T., Soeda T., Nishimoto K., Ando A., Anada N., Uba T., Sumi C., Kamibayashi T. Bromocriptine use for sudden peripartum cardiomyopathy in a patient with preeclampsia: a case report. JA Clin Rep. 2019; 5 (1): 38. doi:10.1186/s40981-019-0256-8

8. Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: diagnosis, prognosis, and management. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 659-670.

9. Kamiya C.A., Kitakaze M., Ishibashi-Ueda H., Nakatani S., Murohara T., Tomoike H., Ikeda T. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy. Circ J 2011; 75: 1975-1981.

10. Karaye K.M., Ishaq N.A., Sa'idu H. Balarabe S.A., Talle M.A., Isa M.S., Adamu U.G., Umar H., Okolie H.I., Shehu M.N., Mohammed I.Y., Sanni B., Ogah O.S., Oboirien I., Umuerri E.M., Mankwe A.C., Shidali V.Y., Njoku P., Dodiyi-Manuel S., Shogade T.T., Olunuga T., Ojji D., Josephs V., Mbakwem A.C., Tukur J., Isezuo S.A.; PEACE Registry Investigators. Incidence, clinical characteristics, and risk factors of peripartum cardiomyopathy in nigeria: Results from the PEACE registry. ESC Heart Fail. 2020; 7 (1): 235-243. doi: 10.1002/ehf2.12562

11. Kolte D., Khera S., Aronow W.S., Palaniswamy C., Mujib M., Ahn C., Jain D., Gass A., Ahmed A., Panza J.A., Fonarow G.C. Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population-based study. J Am Heart Assoc. 2014; 3: e001056. doi: 10.1161/JAHA.114.001056.

12. Thompson J.L., Kuklina E.V., Bateman B.T., Callaghan W.M., James A.H., Grotegut C.A. Medical and obstetric outcomes among pregnant women with congenital heart disease. Obstet Gynecol. 2015; 126 (2): 346-54. doi:10.1097/aog.0000000000000973

13. Grotegut C.A., Kuklina E.V., Anstrom K.J. Factors associated with the change in prevalence of cardiomyopathy at delivery in the period 2000-2009: A population-based prevalence study. BJOG. 2014; 121 (11): 1386-94. doi: 10.1111/1471-0528.12726

14. Azibani F., Sliwa K. Peripartum cardiomyopathy: an update. Curr heart fail rep. 2018; 15 (5): 297-306. doi: 10.1007/s11897-018-0404-x

15. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C., Cifkova R., Ferreira R., Foidart J-M. et al. Rekomendacii Evropejskogo obshchestva kardiologov po lecheniyu serdechno-sosudistyh zabolevanij u beremennyh Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012; 8 (3): 3-60. doi. org/10.20996/1819-6446-2012-8-3-3-60 (In Russian)

16. Moses V.G. The role of systemic damage of the connective tissue in the genesis of varicose expansion of the valves of the small pelvis in adolescents. Kazan medical journal. 2006; 87 (2): 102-104. (In Russian)

17. Rudaeva E.V., Mozes V.G., Kashtalap V.V., Zakharov I.S., Yelgina S.I., Rudaeva E.G. Congenital heart disease and pregnancy. Fundamental and Clinical Medicine. 2019; 4 (3):102-112. (In Russian)

18. Safirstein J.G., Ro A.S., Grandhi S., Wang L., Fett J.D., Staniloae C. Predictors of left ventricular recovery in a cohort of peripartum cardiomyopathy patients recruited via the internet. Int J Cardiol. 2012; 154: 27-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.065.

19. McNamara D.M., Elkayam U., Alharethi R., Damp J., Hsich E., Ewald G. et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). J Am Coll Cardiol. 2015; 66: 905-14. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1309

20. Brar S.S., Khan S.S., Sandhu G.K., Jorgensen M.B., Parikh N., Hsu J.W., Shen A.Y. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. Am J Cardiol 2007; 100: 302-304. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.02.092.

21. Lee Y.Z.J., Judge D.P. The role of genetics in peripartum cardiomyopathy. Review J Cardiovasc Transl Res. 2017; 10 (5-6): 437-445. doi: 10.1007/s12265-017-9764-y

22. McNally E.M., Puckelwartz M.J. Genetic variation in cardiomyopathy and cardiovascular disorders. Circ J 2015; 79: 1409-1415. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0536.

23. Morales A., Painter T., Li R., iegfried J,D,, Li D,, Norton N,, Hershberger R,E. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. Circulation. 2010; 121 (20): 2176-82. doi:10.1161/circulationaha.109.931220

24. van Spaendonck-Zwarts K.Y., van Tintelen J.P., van Veldhuisen D.J., van der Werf R., Jongbloed J.D., Paulus W.J., Dooijes D., van den Berg M.P. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. Circulation. 2010; 121 (20): 2169-75. doi: 10.1161/circulationaha.109.929646

25. Shibelgut N.M., Zakharov I.S., Moses V.G. Clinical and biochemical manifestations of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia in pregnant women with varicose veins of the small pelvis. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2010; 6 (1): 56-60. (In Russian)

26. Shibelgut N.M., Moses V.G., Zakharov I.S., Kolesnikova N.B. Pregnancy course and outcomes of women in women with undefined forms of connective tissue dysplasia. Medicine in the Kuzbass. 2009; 8 (4): 28-31. (In Russian)

27. van Spaendonck-Zwarts K.Y., van Tintelen J.P., van Veldhuisen D.J., van der Werf R., Jongbloed J.D., Paulus W.J., Dooijes D., van den Berg M.P. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. Circulation 2010; 121: 2169–2175. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.929646.

28. van Spaendonck-Zwarts K.Y., Posafalvi A., van den Berg M.P., Hilfiker-Kleiner D., Bollen I.A., Sliwa K., Alders M., Almomani R., van Langen I.M., van der Meer P., Sinke R.J., van der Velden J., Van Veldhuisen D.J., van Tintelen J.P., Jongbloed J.D. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 2014; 35: 2165–2173. doi: 10.1093/eurheartj/ehu050.

29. Hayward C., Patel H., Lyon A. Gene therapy in heart failure: SERCA2a as a therapeutic target. Circ J 2014; 78: 2577–2587. doi: 10.1253/circj.cj-14-1053

30. Onusko E., McDermott M.R., Robbins N. Probenecid treatment improves outcomes in a novel mouse model of peripartum cardiomyopathy. PLoS One. 2020; 15 (3): e0230386. doi: 10.1371/journal.pone.0230386

31. de la Torre P., Pérez-Lorenzo M.J., Alcázar-Garrido Á., Flores A.I. Cell-based nanoparticles delivery systems for targeted cancer therapy: lessons from anti-angiogenesis treatments. Molecules. 2020; 25 (3): 715. doi: 10.3390/molecules25030715

32. Cunningham F.G., Byrne J.J., Nelson D.B. Peripartum cardiomyopathy. Obstet Gynecol. 2019; 133 (1): 167-179. doi: 10.1097/AOG.0000000000003011

33. Yang S.H., Sharrocks A.D., Whitmarsh A.J. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. Gene. 2013; 513 (1): 1-13. doi:10.1016/j.gene.2012.10.033

34. Lee S.H., Kunz J., Lin S.H., Yu-Lee L. 16-kDa prolactin inhibits endothelial cell migration by down-regulating the ras-tiam1-rac1-pak1 signaling pathway. Cancer Res. 2007 15; 67 (22): 11045-53. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0986

35. Hilfiker-Kleiner D., Kaminski K., Podewski E., Bonda T., Schaefer A., Sliwa K. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. Cell. 2007; 128: 589-600. doi: 10.1016/j.cell.2006.12.036.

36. Ricke-Hoch M., Bultmann I., Stapel B., Condorelli G., Rinas U., Sliwa K., Scherr M., Hilfiker-Kleiner D. Opposing roles of Akt and STAT3 in the protection of the maternal heart from peripartum stress. Cardiovasc Res. 2014; 101(4): 587-96. doi: 10.1093/cvr/cvu010

37. Halkein J., Tabruyn S.P., Ricke-Hoch M., Haghikia A., Nguyen N.Q., Scherr M., Castermans K., Malvaux L., Lambert V., Thiry M., Sliwa K., Noel A., Martial J.A., Hilfiker-Kleiner D., Struman I. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. J Clin Invest. 2013; 123: 2143-54. doi: 10.1172/JCI64365.

38. Sliwa K., Blauwet L., Tibazarwa K., Libhaber E., Smedema J.P., Becker A., McMurray J., Yamac H., Labidi S., Struman I., Hilfiker-Kleiner D. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. Circulation. 2010; 121: 1465-1473. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496.

39. Hilfiker-Kleiner D., Meyer G.P., Schieffer E., Goldmann B., Podewski E., Struman I., Fischer P., Drexler H. Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 50: 2354-2355. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.006.

40. Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Berliner D., Vogel-Claussen J., Schwab J., Franke A., Schwarzkopf M., Ehlermann P., Pfister R., Michels G., Westenfeld R., Stangl V., Kindermann I., Kühl U., Angermann C.E., Schlitt A., Fischer D., Podewski E., Böhm M., Sliwa K., Bauersachs J. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. Randomized Controlled Trial Eur Heart J. 2017; 38(35):2671-2679. doi: 10.1093/eurheartj/ehx355

41. Koenig T., Bauersachs J., Hilfiker-Kleiner D. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy. Card Fail Rev. 2018; 4 (1): 46-49. doi: 10.15420/cfr.2018:2:2

42. Avila M.S., Siqueira S.R.R., Ferreira S.M.A., Bocchi E.A. Prevention and treatment of chemotherapy-induced cardiotoxicity. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2019; 15 (4): 267-273. doi:10.14797/mdcj-15-4-267

43. Behrens I., Basit S., Lykke J.A., Ranthe M.F., Wohlfahrt J., Bundgaard H., Melbye M., Boyd H.A. Hypertensive disorders of pregnancy and peripartum cardiomyopathy: a nationwide cohort study. PLoS One. 2019; 14 (2): e0211857. doi: 10.1371/journal.pone.0211857

44. Bello N., Rendon I.S.H., Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. Review J Am Coll Cardiol. 2013; 62 (18): 1715-1723. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.717

45. Prikhodko N.G. The role of growth factors in trophoblast invasion and their association witn the pathological course of pregnancy. Bulletin physiology and pathology of respiration 2019; 74: 111-118. (In Russian). doi: 10.36604/1998-5029-2019-74-111-118

46. Yakovleva N.Y., Khazova E.L., Vasilyeva E.Y., Zazerskaya I.E. The ratio of angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. Arterial hypertension. 2016; 22 (5): 488-494. (In Russian)

47. Rajakumar A., Michael H.M., Rajakumar P.A., Shibata E., Hubel C.A., Karumanchi S.A., Thadhani R., Wolf M., Harger G., Markovic N. Extra-placental expression of vascular endothelial growth factor receptor-1, (Flt-1) and soluble Flt-1 (sFlt-1), by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in normotensive and preeclamptic pregnant women. Placenta. 2005; 26: 563-73. doi: 10.1016/j.placenta.2004.09.001.

48. Patten I.S., Rana S., Shahul S., Rowe G.C., Jang C., Liu L., Hacker M.R., Rhee J.S., Mitchell J., Mahmood F., Hess P., Farrell C., Koulisis N., Khankin E.V., Burke S.D., Tudorache I., Bauersachs J., del Monte F., Hilfiker-Kleiner D., Karumanchi S.A., Arany Z. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. Nature. 2012; 485 (7398): 333-338. doi: 10.1038/nature11040

49. van Opbergen C.J.M., den Braven L., Delmar M., van Veen T.A.B. Mitochondrial dysfunction as substrate for arrhythmogenic cardiomyopathy: a search for new disease mechanisms. Front Physiol. 2019; 10: 1496. doi: 10.3389/fphys.2019.01496

50. Bello N.A., Zoltan Arany Z. Molecular mechanisms of peripartum cardiomyopathy: A vascular/hormonal hypothesis. Trends Cardiovasc Med. 2015; 25 (6): 499-504. doi: 10.1016/j.tcm.2015.01.004

51. Alexander D., Langford K., Dresner M. Pregnancy and cardiac disease: peripartum aspects. In: Steer PJ, Gatzoulis MA eds. Heart disease and pregnancy, 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. pp. 208-17.

52. ESC Guidelines on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Practice Guideline Eur Heart J. 2011; 32 (24): 3147-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehr218

53. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J., Blomström-Lundqvist C., Cífková R., De Bonis M., Iung B., Johnson M. 2018 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy. Kardiol Pol. 2019; 77 (3): 245-326. doi: 10.5603/KP.2019.0049

54. Ramsay M. Management of the puerperium in women with heart disease. In: Steer P.J., Gatzoulis M.A. eds. Heart disease and pregnancy, 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. pp. 218-26.

55. Edupuganti M.M., Ganga V. Acute myocardial infarction in pregnancy: Current diagnosis and management approaches. Indian Heart J. 2019; 71 (5): 367-374. doi: 10.1016/j.ihj.2019.12.003

56. Marstrand P., Picard K., Lakdawala N.K. Second hits in dilated cardiomyopathy. Curr Cardiol Rep. 2020; 22 (2): 8. doi: 10.1007/s11886-020-1260-3

57. Seeland U., Goldin-Lang P., Regitz-Zagrosek V. Cardiovascular diseases in pregnancy: facts of the new guideline. Dtsch Med Wochenschr. 2012; 137 (31-32): 1568-72. doi: 10.1055/s-0032-1305187

58. Koczo A., Marino A., McNamara D.M. Breastfeeding in patients with heart failure: Lack of evidence and consensus. JACC Basic Transl Sci. 2019; 4 (7): 867. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.10.001

59. Arany Z., Feldman A.M. To breastfeed or not to breastfeed with peripartum cardiomyopathy. JACC Basic Transl Sci. 2019; 4 (3): 301-303. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.03.005

60. Koczo A., Marino A., Jeyabalan A., Elkayam U., Cooper L.T., Fett J., Briller J., Hsich E., Blauwet L., McTiernan C., Morel P.A., Hanley-Yanez K., McNamara D.M.; IPAC Investigators. Breastfeeding, cellular immune activation, and myocardial recovery in peripartum cardiomyopathy. JACC Basic Transl Sci. 2019 Jun 24; 4 (3): 291-300. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.01.010

Для цитирования: *Рудаева Е.В., Хмелева И.А., Мозес К.Б., Мозес В.Г., Захаров И.С., Елгина С.И., Марцияш А.А., Колпинский Г.И., Шапкин А.А. Перипартальная кардиомиопатия: эпидемиология, патогенез, акушерская тактика. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(1): 73-82. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-73-82*

To cite: *Rudaeva E.V., Khmeleva I.A., Moses K.B., Moses V.G., Zakharov I.S., Elgina S.I., Marciyash A.A., Kolpinskiy G.I., Shapkin A.A. Peripartum cardiomyopathy: epidemiology, pathophysiology, and management. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(1): 73-82. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-73-82*

УДК 613.2.03
DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-1-83-88

ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ: ФОКУС НА ПИТАНИЕ

Д.П. Цыганкова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Представлены результаты основных докладов Европейского конгресса кардиологов, посвященных вопросам питания и сердечно-сосудистой патологии.
• Обсуждены новые данные о влиянии питания на кардиоваскулярную патологию.

Резюме

Последние десятилетия проблема связи характера питания и сердечно-сосудистого здоровья населения является предметом пристального изучения и обсуждения. Очередной Европейский конгресс кардиологов не стал исключением. Данная статья посвящена обсуждению основных вопросов, озвученных на этом мероприятии. Изучение рациона питания населения должно включать не только сбор данных о фактическом питании, но и анализ образа жизни, социально-экономического положения населения, качества продуктов, а также факт замены макроэлементов. Дизайн исследований, посвященных изучению питания, должен включать долгосрочный крупномасштабный проект, учитывающий как этническую, так и социально-экономическую составляющую жизни населения, а также вопросы приверженности тому или иному стереотипу питания.

Ключевые слова Питание • Диета • Сердечно-сосудистые заболевания • Европейский конгресс кардиологов

Поступила в редакцию: *25.10.2020;* ***поступила после доработки:*** *17.11.2020;* ***принята к печати:*** *06.12.2020*

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

HIGHLIGHTS FROM EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY CONGRESS: A FOCUS ON NUTRITION

D.P. Tsygankova

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Novel evidence on nutrition and cardiovascular disease are presented.
• The effects of nutrition on cardiovascular disease are discussed.

Abstract

The relationship between nutrition and cardiovascular health has emerged over the past two decades. European Society of Cardiology has become a leading platform for discussion. This article encompasses the main findings of a multitude of studies presented at ESC. The assessment of population dietary patterns should include the data on the profile of food and nutrients as well as their lifestyle, socio-economic status, the quality of products, and macronutrients replacement. The study design aimed at assessing dietary patterns nutrition should be a prospective long-term study focusing on collecting the data on ethnic and socio-economic components as well as the data suggesting the adherence to a particular dietary pattern.

Keywords Nutrition • Diet • Cardiovascular disease • European Society of Cardiology Congress

Received: *25.10.2020;* ***received in revised form:*** *17.11.2020;* ***accepted:*** *06.12.2020*

Для корреспонденции: *Дарья Павловна Цыганкова, darjapavlovna2014@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002*
Corresponding author: *Daria P. Tsygankova, darjapavlovna2014@mail.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Список сокращений

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ОХС – общий холестерин
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды

Характер питания населения является неотъемлемой составляющей профилактики и лечения множества социально значимых заболеваний. Данный вопрос привлекает внимание кардиологов в аспекте профилактики факторов риска кардиоваскулярной патологии: ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, гипергликемии. Учитывая непрерывную урбанизацию, смену условий проживания и труда, питание населения также претерпевает изменения, которые отражаются на состоянии здоровья. Вместе с тем данная область профилактической медицины сложна для изучения, так как до сих пор нет единого мнения в подходах к оценке рациона питания, качества и доступности продуктов, а также приверженности респондентов той или иной модели питания.

Целью настоящего обзора явилось освещение и обсуждение основных результатов исследований по кардиопротективным свойствам питания, представленных на Европейском конгрессе кардиологов в 2019 г. в Париже.

На конгрессе прозвучало около 50 докладов, посвященных этому вопросу. Основные из них были о роли различных рационов и стереотипов питания в профилактике заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Традиционно несколько докладов в рамках конгресса были посвящены средиземноморской диете. Особое внимание заслуживают работы G. Chiva-Blanch и R. Estruch. Напомним, что исследование PREDIMED стартовало в 2003 г. в Испании и было направлено на оценку долгосрочного влияния средиземноморской диеты на кардиоваскулярную патологию. Отличительными особенностями средиземноморской диеты как стереотипа питания являются обильное потребление оливкового масла, овощей и фруктов, морепродуктов, умеренное потребление красного мяса, злаков и вина. R. Estruch озвучил новые результаты влияния средиземноморской диеты на маркеры воспаления как универсального механизма повреждения сердечно-сосудистой системы [1]. 7 447 участников исследования (от 55 до 80 лет) с высоким сердечно-сосудистым риском, но без ССЗ разделили на три группы и рекомендовали одну из трех диет: классическую средиземноморскую, средиземноморскую, дополненную оливковым маслом натурального происхождения либо орехами, или диету с ограничением потребления жиров. Частота серьезных сердечно-сосудистых событий была ниже среди тех лиц, кому назначали средиземноморскую диету с добавлением оливкового масла или орехов, чем среди тех, кому была рекомендована диета с низким содержанием жиров [2].

Исследование PREDIMED до сих пор остается актуальным и расширяется за счет включения новых аспектов анализа. Так, R. Estruch рассказал о положительном влиянии средиземноморской диеты на воспалительные маркеры повреждения эндотелия. Участники, следовавшие средиземноморской диете, имели низкие клеточные и плазменные концентрации маркеров воспаления, ассоциированных с атеросклерозом (таких как ФНО-α, IL-6 и С-реактивный белок). Противовоспалительная роль средиземноморской диеты может частично объяснять ее долгосрочный кардиопротективный эффект. Предыдущие публикации результатов PREDIMED показали, что данный стереотип питания, дополненный оливковым маслом экстра-класса или орехами, приводил к снижению концентрации в крови воспалительных биомаркеров, связанных с атеросклерозом (ФНО-α, IL-6 и С-реактивный белок), уже через 3 мес. применения и эффект сохранялся в долгосрочной перспективе (год использования средиземноморской диеты) [3, 4]. Приверженность средиземноморской диете сопровождалась снижением экспрессии молекул адгезии на циркулирующих поверхностях Т-лимфоцитов (CD11a, CD49d и CD40) и моноцитов (CD11a, CD11b, CD49d и CD40), а также других маркеров воспаления (TNF-α, IL-6, MCP-1 и hs-CRP) в сыворотке крови. Эти молекулы играют важную роль в рекрутировании моноцитов из кровотока в субэндотелиальное пространство на начальных стадиях атерогенеза и на протяжении всего его течения [5]. Данный противовоспалительный эффект средиземноморской диеты сохранялся в течение длительного времени и также был связан с улучшением классических факторов риска ССЗ, включая снижение артериального давления и уменьшение окружности талии, а также смещение липидного профиля в сторону меньшей атерогенности [5]. Средиземноморская диета оказывает двойное протективное действие: снижает выраженность классических факторов риска кардиоваскулярной патологии [4] и обеспечивает выраженное противовоспалительное действие [3, 4] в кратко- и долгосрочной перспективе.

В докладе G. Chiva-Blanch были представлены данные о влиянии средиземноморской диеты на выделение микровезикул (небольшие везикулы, богатые фосфолипидами, которые выделяются в кровь

поврежденными клетками, участвуют в разнообразных функциях, а также могут служить в качестве биомаркеров обострения или декомпенсации ССЗ) [1]. Авторы исследования пришли к выводу, что у 155 пациентов с сахарным диабетом или тремя факторами риска ССЗ через год после начала диеты существенных изменений массы тела, артериального давления, уровней глюкозы, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности, приема лекарств или физической активности не регистрировалось. Однако в группе пациентов с дополнительным потреблением оливкового масла экстра-класса наблюдалось значительное снижение концентрации циркулирующих микровезикул, происходящих из моноцитов и клеток гладких мышц. В группе пациентов, дополнительно потреблявших орехи, отмечено значительное снижение концентрации микровезикул из поврежденных клеток. Докладчик предположила, что высокое содержание омега-3, 6-жирных кислот и полифенолов в оливковом масле и орехах способно снижать концентрацию циркулирующих микровезикул. Результаты этого исследования показали, что приверженность средиземноморской диете, богатой орехами и оливковым маслом экстра-класса, может сдерживать развитие ССЗ.

Таким образом, получены новые данные о кардиопротективных свойствах средиземноморской диеты: снижение основных сердечно-сосудистых рисков и противовоспалительный эффект в долгосрочной перспективе, а также уменьшение выделения микровезикул из поврежденных клеток при дополнительном добавлении в средиземноморский рацион орехов и оливкового масла экстра-класса.

Почти в каждой сессии Европейского конгресса кардиологов, посвященной питанию, уделялось внимание вопросу влияния низкоуглеводной и низкожировой диет на ССЗ.

B. Cupido в своем докладе «Жиры или углеводы: кто больший злодей?» привела результаты сравнительного анализа ранее опубликованных неоднозначных данных о влиянии жиров на сердечно-сосудистую систему [6]. В 1950 г. A. Keys выдвинул революционную идею о пользе уменьшения потребления жиров и переходе от насыщенных к полиненасыщенным жирам для сердечно-сосудистой системы. Во всех диетических рекомендациях указывалось на необходимость снижения потребления общего и насыщенного жира и замену насыщенных жиров полиненасыщенными, а также устранения трансжиров [6]. К 2017 г. появились разногласия в данных о влиянии питания на сердечно-сосудистое здоровье. Эксперты Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association) продолжали настаивать на уменьшении потребления насыщенных жиров и замене их ненасыщенными жирами, что позволило бы снизить частоту ССЗ на 30% [6]. Этот вывод подтверждался данными крупного исследования здоровья медсестер, включавшего 83 349 женщин и 42 884 мужчины (с 1 июля 1980 г. по 30 июня 2012 г.). После корректировки на факторы риска потребление общих жиров по сравнению с углеводами было достоверно обратно связано с общей смертностью (относительный риск, ОР, 0,84; 95% доверительный интервал, ДИ, 0,81–0,88) [7]. Президентский консультативный совет Американской кардиологической ассоциации также констатировал, что низкое потребление насыщенных жиров в сочетании с высоким потреблением поли- и мононенасыщенных жиров связано с низкими показателями ССЗ (что подтверждено в докладе N. Wong «Жиры: друг или враг?» [8]).

Кроме того, замена насыщенных жиров полиненасыщенными снижала уровень ЛПНП – причину атеросклероза, в то время как замена насыщенных жиров рафинированными углеводами не была связана с низкой частотой ССЗ и не снижала кардиоваскулярную патологию в клинических испытаниях [9].

Крупномасштабное международное исследование PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology) продемонстрировало отсутствие влияния жиров на заболеваемость и смертность от ССЗ [10]. Более того, высокое потребление жиров и животного белка было связано с низкой смертностью. Высокое потребление углеводов статистически значимо ассоциировано с повышенным риском общей смертности (ОР 1,28; 95% ДИ 1,12–1,46), но не риском ССЗ или смертности от кардиоваскулярной патологии. Потребление общего жира и различных типов жиров (насыщенных, моно- и полиненасыщенных) было статистически значимо связано с низким риском общей смертности. Высокое потребление насыщенных жиров – с низким риском развития инсульта (ОР 0,79; 95% ДИ 0,64–0,98; p = 0,0498). Общий жир, а также насыщенные и ненасыщенные жиры не были достоверно связаны с риском инфаркта миокарда или смертности от ССЗ. Полученные результаты исследователи объясняли значительным увеличением потребления населением рафинированных углеводов в последние десятилетия по сравнению с потреблением жиров. Однако многие ученые продолжают спорить о полученных результатах, так как остается много нерешенных вопросов, связанных с методологией исследований в области питания [10].

Учитывая вышесказанное, неудивительно, что низкоуглеводная диета (кетодиета) стала набирать популярность среди населения стран всего мира. По поводу безопасности и побочных эффектов данного стереотипа питания до сих пор не утихают дискуссии среди врачей различных специальностей. Профессор N. Forouhi отметила в своем докладе «Углеводы – хорошая, плохая и сбалансированная история»

неоднозначность эффектов кетодиеты [11]. Низкоуглеводная диета – стереотип питания, в котором углеводы заменяются высоким потреблением жира и/или белка, является популярным вариантом снижения веса по сравнению со стандартной диетой с низким содержанием жира. Сторонники данной диеты указывают на исследования, в которых субъекты отмечали снижение массы тела, ОХС, ТГ и увеличение липопротеидов высокой плотности по сравнению с респондентами на традиционной низкожировой диете [12, 13]. Эти исследования также демонстрировали значительное увеличение или отсутствие снижения ЛПНП [13–17], которые, как известно, являются важным фактором риска развития кардиоваскулярной патологии и смертности [18–20]. Поэтому исследователями была высказана обеспокоенность по поводу использования низкоуглеводной диеты, особенно у пациентов с ССЗ, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией и артериальной гипертензией [21]. Докладчик привела в доказательство работу N. Mansoor и соавт., результаты которой продемонстрировали значительную потерю веса у субъектов, использующих низкоуглеводную диету, по сравнению с субъектами на низкожировой диете, более благоприятные изменения ОХС и ТГ и менее благоприятные изменения в уровнях ЛПНП. Однако в данном исследовании не рассматривалось влияние диеты на жесткие конечные точки, такие как ишемическая болезнь сердца и смертность, поэтому невозможно сделать выводы об исключительной пользе данного стереотипа питания для здоровья людей [22].

N. Forouhi отметила, что крупные рандомизированные контролируемые испытания продолжительностью не менее 6 мес. с ограничением углеводов все же демонстрируют улучшение показателей ОХС и ТГ в отличие от традиционных, низкожировых, диет, поэтому исследователи рекомендуют рассматривать ограничение углеводов как альтернативную диетическую стратегию профилактики/лечения дислипидемии для групп населения с кардиометаболическим риском [23]. Кроме того, работа S.J. Hallberg и соавт. продемонстрировала снижение массы тела, гликированного гемоглобина, ТГ (на 24 %) у пациентов с сахарным диабетом, а также зафиксировала уменьшение количества сахароснижающих препаратов на фоне соблюдения низкоуглеводной диеты [24]. В условиях испытаний по снижению веса (в течение одного года) диетические вмешательства с высоким содержанием жиров и низким содержанием углеводов приводили к уменьшению массы тела по сравнению с диетой с низким содержанием жиров [25]. Краткосрочные низкоуглеводные диеты полезны для снижения массы тела, артериального давления, углеводного и липидного обменов [26–28] и поэтому популярны среди населения, однако долгосрочная безопасность данных стереотипов питания четко еще не определена [29, 30].

Основным побочным эффектом значительного ограничения углеводов (менее 40 г/сут) является кетоацидоз – опасное состояние, характеризующееся обезвоживанием и изменением кислотно-щелочного баланса организма [31]. Имеются данные, которые подтверждают увеличение смертности при долгосрочных наблюдениях за респондентами, придерживающимися низкоуглеводной диеты [30]. Главным выводом выступления профессора N. Forouhi был призыв к рационализации питания: ограничение рафинированных углеводов, увеличение потребления фруктов и овощей, а также дальнейшее изучение влияния данного стереотипа на здоровье населения. Диетические рекомендации должны включать широкий спектр вариантов, учитывающих индивидуальные различия в диетических предпочтениях, грамотности в отношении здоровья, ресурсах, доступности пищи, стоимости, навыках приготовления пищи, приверженности.

Таким образом, на Европейском конгрессе кардиологов 2019 г. были освещены несколько основных вопросов влияния различных стереотипов питания. Новые данные о средиземноморской диете (уменьшение основных сердечно-сосудистых рисков и противовоспалительный эффект в долгосрочной перспективе, а также снижение выделения микровезикул из поврежденных клеток при добавлении в средиземноморский рацион орехов и оливкового масла экстра-класса) позволяют с уверенностью говорить о пользе данного стереотипа для жителей Средиземноморья, однако требуют дальнейшего изучения в других этнических группах. Неоднозначность полученных данных о пользе жиров и строгого ограничения углеводов также объясняет дальнейшую необходимость изучения долгосрочного влияния на организм человека. Несмотря на многочисленные плюсы каждого из выбранных стереотипов питания, все ученые сходятся во мнении, что длительное следование какому-либо одному стереотипу питания проблематично: как с позиции комплайенса, так и долгосрочных эффектов. Поэтому рациональное сбалансированное питание по-прежнему является актуальным.

Кроме того, немаловажными были критические замечания в отношении организации и дизайна данных исследований. Изучение рациона питания населения – трудная задача: ее решение должно включать не только сбор данных о фактическом питании, но и анализ образа жизни, социально-экономического положения населения. Интерпретация полученных данных должна учитывать качество продуктов, а также факт замены макроэлементов, так как ограничение одного компонента диеты зачастую ведет к увеличению потребления другого. Кроме того, дизайн исследований, посвященных

изучению питания, должен включать долгосрочный крупномасштабный проект, учитывающий как этническую, так и социально-экономическую составляющие жизни населения, а также вопросы приверженности тому или иному стереотипу питания. Однако, несмотря на имеющиеся разногласия, все исследователи сходятся во мнении, что ограничение потребления трансжиров, снижение общей калорийности рациона и ограничение рафинированных углеводов являются наиболее благоприятным для сердечно-сосудистого здоровья пищевым поведением.

Конфликт интересов

Д.П. Цыганкова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0001 «Научное обоснование методов эффективного управления деятельностью организаций системы здравоохранения и медицинской науки, обеспечивающих реализацию мер по совершенствованию медицинской помощи населению при болезнях системы кровообращения в современных социально-экономических условиях развития субъектов Российской Федерации».

Информация об авторе

Цыганкова Дарья Павловна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6136-0518

Author Information Form

Tsygankova Daria P., Ph.D., a researcher at the Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Department of Medical Care Optimization in Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6136-0518

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chiva-Blanch G., Crespo J., Estruch R., Badimon L. One year of mediterranean diet decreases microvesicle release from activated platelets and leukocytes in asymptomatic high cardiovascular risk patients. European Heart Journal. 2019; 40 (S1):ehz747.0006. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz747.0006)

2. Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M.I., Corella D., Arós F., Gómez-Gracia E., Ruiz-Gutiérrez V., Fiol M., Lapetra J., Lamuela-Raventos R.M., Serra-Majem L., Pintó X., Basora J., Muñoz M.A., Sorlí J.V., Martínez J.A., Fitó M., Gea A., Hernán M.A., Martínez-González M.A.; PREDIMEDStudyInvestigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med. 2018;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389

3. Urpi-Sarda M., Casas R., Chiva-Blanch G., Romero-Mamani E.S., Valderas-Martínez P., Salas-Salvadó J., Covas M.I., Toledo E., Andres-Lacueva C., Llorach R., García-Arellano A., Bulló M., Ruiz-Gutierrez V., Lamuela-Raventos R.M., Estruch R. The Mediterranean diet pattern and its main components are associated with lower plasma concentrations of tumor necrosis factor receptor 60 in patients at high risk for cardiovascular disease. J Nutr.2012;142:1019–1025. doi:10.3945/jn.111.148726

4. Casas R., Sacanella E., Urpí-Sardà M., Chiva-Blanch G., Ros E., Martínez-González M.A., Covas M.I., Lamuela-Raventos R.M., Salas-Salvadó J., Fiol M., Arós F., Estruch R. The effects of the Mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. PLoS One. 2014;9:e100084.20. doi:10.1371/journal.pone.0100084

5. Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M.I., Corella D., Arós F., Gómez-Gracia E., Ruiz-Gutiérrez V., Fiol M., Lapetra J., Lamuela-Raventos R.M., Serra-Majem L., Pintó X., Basora J., Muñoz M.A., Sorlí J.V., Martínez J.A., Martínez-González M.A. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2013;368:1279–1290. doi:10.1056/NEJMoa1200303

6. Cupido B. Fats or carbohydrates: Which is the bigger villain? Available at: https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2019/Diet-alcohol-and-CVD-myths-and-facts/186717-fats-or-carbohydrates-which-is-the-bigger-villain (accessed 22.11.2019)

7. Wang D.D., Li Y., Chiuve S.E., Stampfer M.J., Manson J.E., Rimm E.B., Willett W.C., Hu F.B. Association of Specific Dietary Fats With Total and Cause-Specific Mortality. JAMA Intern Med. 2016;176(8):1134-1145. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2417

8. Wong N. Fats: friend or foe? Available at: https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2019/Diet-alcohol-and-CVD-myths-and-facts/186722-fats-friend-or-foe (accessed 22.11.2019)

9. Sacks F.M., Lichtenstein A.H., Wu J.H.Y., Appel L.J., Creager M.A., Kris-Etherton P.M., Miller M., Rimm E.B, Rudel L., Robinson J.G., Stone N.J., Van Horn L.V.; American Heart Association. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2017;136(3):e1-e23. doi: 10.1161/CIR.0000000000000510

10. Dehghan M., Mente A., Zhang X., Swaminathan S., Li W.., Mohan V., Iqbal R., Kumar R., Wentzel-Viljoen E., Rosengren A, Amma L.I., Avezum A., Chifamba J., Diaz R., Khatib R., Lear S., Lopez-Jaramillo P., Liu X., Gupta R., Mohammadifard N., Gao N., Oguz A., Ramli A.S., Seron P., Sun Y., Szuba A., Tsolekile L., Wielgosz A., Yusuf R., Hussein Yusufali A., Teo K.K., Rangarajan S., Dagenais G., Bangdiwala S.I., Islam S., Anand S.S., Yusuf S.; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2017;390(10107):2050-2062. doi:10.1016/S0140-6736(17)32252-3

11. Forouhi N. Carbohydrates - the good, the bad and the balanced story. Available at: https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2019/What-s-hot-on-the-plate/185233-carbohydrates-the-good-the-bad-and-the-balanced-story (accessed 22.11.2019)

12. Brehm B.J., Seeley R.J., Daniels S.R., D'Alessio D.A. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. J ClinEndocrinolMetab.2003;88: 1617–1623. doi:10.1210/jc.2002-021480

13. Bueno N.B., de Melo I.S., de Oliveira S.L., da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Nutr.2013;110: 1178–1187. doi:10.1017/S0007114513000548

14. McAuley K.A., Hopkins C.M., Smith K.J., McLay R.T., Williams S.M., Taylor R.W., Mann J.I. Comparison of high-fat and high-protein diets with a high-carbohydrate diet in insulin-resistant obese women. Diabetologia.2005; 48: 8–16. doi:10.1007/s00125-004-1603-4

15. Tay J., Brinkworth G.D., Noakes M., Keogh J., Clifton P.M. Metabolic effects of weight loss on a very-low-carbohydrate diet compared with an isocaloric high-carbohydrate diet in abdominally obese subjects. J Am CollCardiol.2008;51: 59–67. doi:10.1016/j.jacc.2007.08.050

16. Nordmann A.J., Nordmann A., Briel M., Keller U., Yancy W.S.Jr., Brehm B.J., Bucher H.C. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors – a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Inter Med.2006;166: 285–293.

17. Schwingshackl L., Hoffmann G. Comparison of effects of long-term low-fat vs high-fat diets on blood lipid levels in overweight or obese patients: a systematic review and meta-analysis. J AcadNutr Diet.2013;113: 1640–1661. doi:10.1016/j.jand.2013.07.010

18. Dattilo A.M., Krisetherton P.M. Effects of weight-reduction on blood-lipids and lipoproteins – a metaanalysis. Am J ClinNutr.1992;56:320–328.

19. Berneis K.K., Krauss R.M. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. J Lipid Res. 2002; 43:1363–1379. doi: 10.1194/jlr.R200004-JLR200

20. Krauss R.M., Siri P.W. Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. EndocrinolMetabClin North Am.2004;33: 405–415. doi: 10.1016/j.ecl.2004.03.016.

21. Bravata D.M., Sanders L., Huang J., Krumholz H.M., Olkin I., Gardner C.D., Bravata D.M. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. JAMA.2003;289: 1837–1850. doi: 10.1001/jama.289.14.1837.

22. Mansoor N., Vinknes K.J., Veierød M.B., Retterstøl K. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Nutr. 2016;115(3):466-79. doi:10.1017/S0007114515004699

23. Gjuladin-Hellon T., Davies I.G., Penson P., AmiriBaghbadorani R. Effects of carbohydrate-restricted diets on low-density lipoprotein cholesterol levels in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. Nutr Rev. 2019;77(3):161-180. doi:10.1093/nutrit/nuy049.

24. Hallberg S.J., McKenzie A.L., Williams P.T., Bhanpuri N.H., Peters A.L., Campbell W.W., Hazbun T.L., Volk B.M., McCarter J.P., Phinney S.D., Volek J.S. Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year: An Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study. Diabetes Ther. 2018;9(2):583-612. doi: 10.1007/s13300-018-0373-9.

25. Tobias D.K., Chen M., Manson J.E., Ludwig D.S., Willett W., Hu F.B. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(12):968–979. doi:10.1016/S2213-8587(15)00367-8

26. Jang E.C., Jun D.W., Lee S.M., Cho Y.K., Ahn S.B. Comparison of efficacy of low-carbohydrate and low-fat diet education programs in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled study. Hepatol Res. 2018;48:E22–E29. doi: 10.1111/hepr.12918

27. Schwingshackl L., Chaimani A., Hoffmann G., Schwedhelm C., Boeing H. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Epidemiol.2018;33:157–170. doi: 10.1007/s10654-017-0352-x

28. Hu T., Bazzano L.A. The low-carbohydrate diet and cardiovascular risk factors: evidence from epidemiologic studies. NutrMetabCardiovasc Dis.2014;24:337–343. doi:10.1016/j.numecd.2013.12.008

29. Seidelmann S.B., Claggett B., Cheng S., Henglin M., Shah A., Steffen L.M., Folsom A.R., Rimm E.B., Willett W.C., Solomon S.D. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. Lancet Public Health. 2018;3:e419–e428. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30135-X

30. Mazidi M., Katsiki N., Mikhailidis D.P., Sattar N., Banach M. Lower carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: a population-based cohort study and pooling of prospective studies.Eur Heart J. 2019. 40(34):2870-2879. doi: 10.1093/eurheartj/ehz174.

31.Mitchell N.S., Scialla J.J., Yancy W.S. Jr. Are low-carbohydrate diets safe in diabetic and nondiabetic chronic kidney disease? Ann N Y Acad Sci. 2019. doi:10.1111/nyas.13997

Для цитирования: *Цыганкова Д.П. Европейский конгресс кардиологов: фокус на питание. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(1): 83-88. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-83-88*

To cite: *Tsygankova D.P. Highlights from European Society of Cardiology Congress: a focus on nutrition. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(1): 83-88. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-83-88*

УДК 617-089.844
DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-1-89-96

СИНДРОМ МЭЯ – ТЕРНЕРА: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Д.Г. Гительзон[1, 2], А.Г. Файбушевич[1], Д.А. Максимкин[1], Г.И. Веретник[1], В.Ю. Баранович[1], Е.А. Гительзон[1], М.Н. Астахов[3], М.П. Извеков[3], А.Э. Васильев[2], К.И. Данишян[2]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Российская Федерация, 117198; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167; [3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Жуковская городская клиническая больница», ул. Фрунзе, 1, Жуковский, Российская Федерация, 140180

Основные положения

• Компрессия подвздошных вен часто наблюдается у пациентов с хронической венозной недостаточностью. В обзоре описаны современные методы диагностики и лечения компрессии подвздошных вен.

Резюме

Синдром Мэя – Тернера (СМТ) является симптомокомплексом, который возникает при сдавлении левой общей подвздошной вены между поясничным отделом позвоночника и правой общей подвздошной артерией. Компрессия левой общей подвздошной вены распространена в общей популяции (24%), однако клинические проявления наступают у значительно меньшего количества пациентов. Заподозрить данный синдром следует при необъяснимом отеке левой нижней конечности, так как классическое ультразвуковое дуплексное сканирование не обладает необходимыми чувствительностью и специфичностью при исследовании подвздошных вен и нижней полой вены. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) является наиболее точным методом диагностики, однако компьютерная томографическая и магнитно-резонансная ангиографии с высоким качеством изображения представляют эффективную альтернативу инвазивному ВСУЗИ. Основным методом лечения СМТ является стентирование левой общей подвздошной вены на фоне приема медикаментозной терапии, включающей антитромботическую (антикоагулянтную и антиагрегантную) терапию в комбинации с флеботонизирующими препаратами. Цель данного обзора состоит в описании современных методов диагностики и лечения синдрома Мэя – Тернера.

Ключевые слова Синдром Мэя – Тернера • Стентирование подвздошных вен • Диагностика • Лечение

Поступила в редакцию: *16.10.2020;* ***поступила после доработки:*** *12.11.2020;* ***принята к печати:*** *02.12.2020*

MAY-THURNER SYNDROME: MODERN METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

D.G. Gitelson[1, 2], A.G. Faibushevich[1], D.A. Maximkin[1], G.I. Veretnik[1], V.Yu. Baranovich[1], E.A. Gitelzon[1], M.N. Astahov[3], M.P. Izvekov[3], A.E. Vasiliev[2], K.I. Danishian[2]

[1] Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russian Federation, 117198; [2] National Research Center for Hematology, 4, Noviy Zykovskii Dr., Moscow, Russian Federation, 125167; [3] Zhukovskiy City Clinical Hospital, 1, Frunze St., Zhukovskiy, Russian Federation, 140180

Highlights

• Iliac vein compression is common for patients with chronic venous insufficiency. The review provides an update on modern methods of diagnosis and treatment of patients with May-Thurner syndrome.

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

Corresponding author: *Daniel G. Gitelson, danielgitelson@gmail.com; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russian Federation, 117198*

Abstract

May-Turner syndrome is a condition where the left common iliac vein is compressed between the lumbar spine and the overlying right common iliac artery. Left iliac vein compression is common (up to 24%) in the general population, but clinical manifestations occur in a few patients. This syndrome should be considered in case of unexplained edema of the left lower extremity since routine duplex ultrasound does not possess optimal sensitivity and specificity in the study of the iliac veins and the inferior vena cava. Intravascular ultrasound is the most accurate diagnostic method. However, the advent of computed tomography angiography and magnetic resonance angiography providing high-quality images of the vasculature have become a promising alternative to invasive intravascular ultrasound. Treatment for May-Turner syndrome usually involves stenting of the left common iliac vein along with medical therapy, including antithrombotic (anticoagulant and antiplatelet) therapy combined with phlebotonics. Our review reports modern methods of diagnosis and treatment of May-Turner syndrome.

Keywords May-Thurner syndrome • Iliac vein stenting • Diagnosis • Treatment

Received: *16.10.2020;* ***received in revised form:*** *12.11.2020;* ***accepted:*** *02.12.2020*

Список сокращений

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование
КТ-ангиография – компьютерная томографическая ангиография
МР-ангиография – магнитно-резонансная ангиография
ПТФС – посттромбофлебитический синдром
СМТ – синдром Мэя – Тернера
ТГВ – тромбоз глубоких вен
УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

Введение

Синдром Мэя – Тернера (СМТ) является симптомокомплексом, который возникает при сдавлении левой общей подвздошной вены между поясничным отделом позвоночника и правой общей подвздошной артерией. Данный синдром впервые описан R. May и J. Thurner в 1957 г. [1]. Затем, в 1965 г., F. Cockett и M. Thomas проанализировали 57 пациентов с СМТ и определили, что заболевание чаще встречается у женщин и поражает левую нижнюю конечность [1, 2]. Компрессия левой общей подвздошной вены распространена в общей популяции (до 24%), однако клинические проявления наступают у значительно меньшего количества пациентов. Предположить данный синдром следует при необъяснимом отеке левой нижней конечности. Также пациенты могут жаловаться на тяжесть, боль, трофические нарушения (гиперпигментация, язвы) и варикозное расширение вен. В очень редких случаях происходит компрессия обеих общих подвздошных вен или только правой общей подвздошной вены [1]. Выделяют два типа СМТ: тромботический (с острым или хроническим тромбозом глубоких вен) и нетромботический. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) – наиболее точный метод диагностики, однако компьютерная томографическая ангиография (КТ-ангиография) и магнитно-резонансная ангиография (МР-ангиография) с высоким качеством изображения являются эффективной альтернативой инвазивному ВСУЗИ. По данным флебографии сложнее точно определить процент стеноза, но можно выявить коллатеральный кровоток. На основании имеющейся доказательной базы оптимальным методом лечения СМТ служит эндоваскулярное вмешательство со стентированием левой общей подвздошной вены. Стенты производят из инертных упругих металлических сплавов с эффектом памяти формы – нитинола (никель-титан) и элгилоя (кобальт-хром-никель). В настоящее время отсутствует консенсус относительно оптимального режима антитромботической терапии после стентирования при СМТ.

Распространенность и клиническая картина

Истинная распространенность компрессии левой общей подвздошной вены неизвестна, так как большинство пациентов не имеют симптомов заболевания. M. Kibbe и соавт. по данным КТ-ангиографии у 50 бессимптомных пациентов установили, что компрессия наблюдается у 24% больных [3]. Авторы заключили, что компрессия левой общей подвздошной вены является нормальным анатомическим вариантом строения, однако значительная компрессия вены может проявляться симптомокомплексом СМТ. Среди пациентов с заболеваниями вен СМТ встречается в 2–5% случаев [1, 4].

При тромбозе глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей СМТ присутствует в 18–49% случаев [4]. Клиническая картина СМТ представляет собой симптомокомплекс из следующих жалоб: отек, тяжесть,

боль, трофические нарушения (гиперпигментация, язвы) и варикозное расширение вен левой нижней конечности. Часто пациенты отмечают дискомфорт при ношении обуви к концу дня вследствие постепенно развивающегося отека [5]. Качество жизни пациентов с СМТ значительно снижено, особенно при посттромбофлебитическом синдроме (ПТФС), который может развиться в течение 3 мес. после ТГВ. В своих исследованиях S. Kahn и I. Van Korlaar отмечают, что ПТФС из-за разрушения клапанного аппарата глубоких вен после ТГВ влияет на качество жизни пациентов в течение многих лет [6, 7]. B. Lubberts и коллеги выполнили крупный метаанализ оценки качества жизни пациентов после ТГВ. Результаты показали, что качество жизни таких больных снижалось только при развитии ПТФС [8, 9]. В исследовании F. Catarinella и соавт. доказана эффективность стентирования общих подвздошных вен в улучшении качества жизни пациентов с ПТФС в течение двух лет наблюдения [10].

Методы диагностики

Компрессия левой общей подвздошной вены нередко визуализируется при томографии случайно. Исследования показывают, что бессимптомная компрессия является вариантом нормы и не нуждается в лечении [5, 11, 12]. Таким образом, проведение скрининга во всей популяции неоправданно. Однако пациентам с жалобами необходимы осмотр и исследование проходимости магистральных вен. В первую очередь предпочтение следует отдавать неинвазивным методам визуализации, таким как ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС), КТ- и МР-ангиография. При инвазивной флебографии хорошо визуализируется коллатеральный кровоток. Однако «золотым стандартом» определения степени стеноза служит ВСУЗИ.

Ультразвуковое дуплексное сканирование

Ультразвуковое дуплексное сканирование обычно является первым методом визуализации из-за неинвазивности, доступности, простоты выполнения, безопасности и эффективности [5, 13]. Исследование глубоких вен нижних конечностей и таза выполняют с использованием линейного датчика с частотой волны 4–7 и 2–3 МГц соответственно [5, 13]. УЗДС – высокочувствительный метод диагностики венозной недостаточности и ТГВ, что нередко наблюдается при СМТ [5, 11, 12]. Однако метод обладает низкой чувствительностью при исследовании подвздошных вен из-за их глубокого расположения относительно поверхности тела [13]. Чувствительность УЗДС наружных подвздошных вен составляет 79%, а общих подвздошных вен – только 47% [13]. Наличие газа в кишечнике и ожирение препятствуют адекватной визуализации подвздошных вен в 20–50% случаев [12, 13]. Более того, при УЗДС не различимы специфические анатомические характеристики СМТ, такие как локализация компрессии или наличие внутрисосудистых спаек [14, 15]. В одном из исследований показано, что, если объем кровотока по правой общей подвздошной вене на 40% выше объема кровотока по левой общей подвздошной вене, можно подозревать гемодинамически значимую компрессию. N. Labropolous и соавт. описали ультразвуковые признаки компрессии вен проксимальнее места ее исследования: 1) мозаичный кровоток в режиме цветного допплера, 2) отсутствие фазного кровотока, 3) ретроградный кровоток при маневре Вальсальвы >0,5 с, 4) пиковая скорость кровотока в зоне стеноза увеличена в 2,5 раза [11]. В целом УЗДС является информативным начальным методом регистрации венозной недостаточности и ТГВ, однако при подозрении на компрессию подвздошных вен необходимы последующие исследования.

КТ-ангиография

КТ-ангиография с визуализацией вен (КТ-флебография) распространена в диагностике СМТ. КТ-ангиография позволяет провести комплексное обследование артерий и вен [14]. Изображения в аксиальной проекции наиболее информативны для диагностики состояния нижней полой и подвздошных вен [5, 14]. КТ-флебография с толщиной среза 10 мм не позволяет получить необходимые данные о проходимости вен и наличии в них внутрисосудистых спаек [12]. Максимальная толщина среза не должна превышать 5 мм [5, 11, 12]. Также в исследованиях показано, что КТ-флебография оснащена достаточными чувствительностью и специфичностью в диагностике компрессии подвздошных вен. Метод позволяет дифференцировать тромботическую и нетромботическую обструкцию и с большей точностью определяет илеофеморальный тромбоз [13]. Наличие коллатералей по данным КТ-флебографии является косвенным признаком гемодинамически значимой компрессии подвздошных вен [13]. Более того, при КТ возможно исключить другие причины компрессии, например доброкачественные и злокачественные опухолевые образования. Ограничениями в использовании КТ-флебографии являются воздействие рентгеновского излучения и риск развития контраст-индуцированной нефропатии после введения рентгеноконтрастного вещества. Необходимо строго соблюдать протокол введения рентгеноконтрастных веществ для наилучшего качества изображения и предотвращения осложнений. У всех пациентов перед исследованием не должно быть обезвоживания. A. Fox и коллеги подтвердили важность адекватного водного баланса и проведения инфузионной терапии для профилактики развития контраст-индуцированной нефропатии [16]. В исследовании M. Knuttinen и соавт. показано, что обезвоживание может приводить к гипердиагностике компрессии подвздошных вен [5].

МР-ангиография

МР-ангиография вен (МР-флебография), как и КТ-флебография, является высокочувствительным и специфичным методом подтверждения компрессии подвздошных вен [13, 14]. Также МР-флебография позволяет визуализировать коллатеральные вены и, в отличие от КТ-флебографии, оценить характеристики венозного кровотока [14]. Бесспорным преимуществом МР-флебографии служит отсутствие потенциально опасного рентгеновского излучения [12, 13]. Однако следует отметить, что МР-флебография противопоказана пациентам с кардиостимуляторами, на которых отсутствует маркировка о разрешении для использования в МР-томографах, а также при наличии у больных других имплантов из ферромагнетиков [13].

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование

«Золотым стандартом» диагностики СМТ является инвазивная флебография в сочетании с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием [5]. При ВСУЗИ применяют специальный ультразвуковой катетер, который вводят в просвет вены, и при частоте волны 12,5 МГц получают изображения высокого разрешения [5, 11, 14, 15]. С помощью ВСУЗИ можно получить наиболее точные данные о степени и протяженности стеноза, а также наличии спаек (фиброзной ткани) в просвете вены. Непосредственно ВСУЗИ проводят без использования рентгеноконтрастных веществ и рентгеновского излучения [5, 13]. Данное исследование наиболее чувствительно для выявления компрессии подвздошных вен [17]. В работе N. Labropoulos и коллег показано, что при описании степени стеноза 50% по данным флебографии при ВСУЗИ степень этого же стеноза достигает 80%. Однако следует отметить, что флебографию в данном случае выполняли только в прямой проекции [11]. Ограничениями выполнения ВСУЗИ являются инвазивность, отсутствие информации о внесосудистых тканях и проспективных рандомизированных исследований, демонстрирующих лучшие клинические исходы [11, 13]. Выбор стента также зависит от данных ВСУЗИ [15].

Флебография

Флебография традиционно служила основополагающим методом диагностики СМТ, особенно при стентировании подвздошных вен [13]. Флебография позволяет измерить градиент давления, что помогает врачам в понимании функциональной значимости стеноза. Значимым считается градиент давления >2 мм рт. ст. в покое и >3 мм рт. ст. при нагрузке [11, 13]. Во время флебографии возможно определить локализацию и степень стеноза. Для этого выполнять флебографию следует в разных проекциях, к обязательным относятся прямая и боковая. Также флебография позволяет визуализировать коллатерали и врожденные венозные аномалии [18]. Возможна регистрация особенностей кровотока и тромбов в просвете вены [13, 15]. Однако флебография относится к инвазивным методам с возможным развитием кровотечения из места пункции сосуда [15]. Для выполнения флебографии с минимальным риском для пациента хирург должен обладать обширным опытом эндоваскулярных вмешательств. К недостаткам флебографии относятся рентгеновское излучение, использование рентгеноконтрастных веществ и отсутствие визуализации мягких тканей, окружающих вену [11].

Лечение

Баллонная ангиопластика без стентирования не может обеспечить проходимость подвздошных вен вследствие относительно тонкой сосудистой стенки. Стенка вены легко подвержена обратному воздействию окружающих анатомических образований, что приводит к повторной компрессии вен [19]. При стентировании подвздошных вен при СМТ ранее использовали стент Wallstent (Boston Scientific, США), который показал ангиографические и клинические преимущества по сравнению с только баллонной ангиопластикой. Но данный стент имеет существенный недостаток: во время раскрытия происходит его значительное укорочение, что мешает точной имплантации. Также к недостаткам следует отнести низкую радиальную устойчивость [20]. P. Neglen и соавт. провели анализ проходимости стентов Wallstent в течение 5 лет. При имплантации стентов в посттромботические стенозы показатель составил 57%, а при имплантации в стенозы без предшествующих тромбозов – 79% [21].

Появление нитиноловых стентов позволило решить вышеуказанные проблемы стентирования подвздошных вен. Стенты из нитинола не укорачиваются в процессе имплантации, тем самым позволяя правильно их позиционировать (*таблица*) [22–24]. Эти стенты также имеют высокую радиальную устойчивость, достаточную гибкость и устойчивость к деформации. Однако пока не имеется достоверных данных о преимуществах стентов из нитинола по сравнению с Wallstent в долгосрочном периоде наблюдения.

Для предотвращения проблем, которые могут возникнуть при имплантации Wallstent, компания Cook выпустила стент Zilver Vena. Устройство обладает большей радиальной устойчивостью и за счет широкой ячейки может быть установлено с выходом на 1–2 см в просвет нижней полой вены. Проходимость стента Zilver Vena в течение двух лет наблюдения составила 96% [20]. M. Lichtenberg и соавт. в рандомизированном исследовании показали, что за 6 мес. наблюдения проходимость стента Venovo составила 98% [25]. В исследовании VIRTUS представлены клинические данные стента VICI компании Boston Scientific. В течение двух лет проходимость стента при имплантации

Эндоваскулярные стенты для подвздошных вен [22–24]
Endovascular stents for iliac veins [22–24]

Стент/ Stent	Исследование / Clinical trial	Материал / Material	Интродьюсер, F / Intorducer, F	Укорочение, % / Stent shortening, %	Радиальная устойчивость / Radial force	Диаметр, мм / Diameter, mm	Длина, мм / Length, mm
Wallstent (Boston Scientific, США) / Wallstent (Boston Scientific, USA)	–	Элгилой / Elgiloy	6–10	30–40	+	До 24 / Up to 24	20–94
VICI (Boston Scientific, США) / VICI (Boston Scientific, USA)	VIRTUS	Нитинол / Nitinol	9	10–15	++++	До 16 / Up to 16	60–120
Zilver Vena (Cook Medical, США) / Zilver Vena (Cook Medical, USA)	VIVO (EU)		6	Нет	++		60–140
Sinus-Obliquus (Optimed, Германия) / Sinus-Obliquus (Optimed, Germany)	M. Lichtenberg и соавт.		10		+++	До 18 / Up to 18	60–150
Venovo (Bard Peripheral Vascular, США) / Venovo (Bard Peripheral Vascular, USA)	VERNACULAR		8–10		++++	До 20 / Up to 20	40–160
ABRE (Medtronic, Ирландия) / ABRE (Medtronic, Ireland)	ABRE		9	–	–		40–150

в посттромботические стенозы составила 79,8%, при имплантации в стенозы без предшествующих тромбозов – 96,2% [26].

Исследование H. Kwak и коллег показало, что при илеофеморальном тромбозе в 80% случаев наблюдается проксимальная компрессия подвздошных вен [27]. По данным P. Prandoni и соавт., после илеофеморального тромбоза ПТФС возникает в 25–50% случаев [28]. При остром окклюзирующем илеофеморальном тромбозе возможно применение локального тромболизиса со специальным инфузионным катетером с боковыми отверстиями, через которые вводят тромболитический препарат. Обычно используют тканевой активатор плазминогена 0,5–1 мг/ч. Недавно началось клиническое применение ультразвукового инфузионного катетера для тромболитической терапии EKOS [29]. У пациентов с противопоказаниями для проведения тромболитической терапии возможно использование тромбоэкстракторов, например Angiojet (Boston Scientific, США) [30]. Необходимо понимать, что только быстрое устранение илеофеморального тромбоза может гарантировать отсутствие развития ПТФС [31–34]. В 2018 г. W. Li с коллегами опубликовали результаты метаанализа эффективности применения локального тромболизиса при илеофеморальном тромбозе. Отношение шансов (ОШ) развития ПТФС после локального тромболизиса по сравнению с антикоагулянтной терапией составило 0,38 (95% доверительный интервал, ДИ, 0,26–0,55) [35]. Также при локальном тромболизисе значительно выше проходимость вен в течение 6 мес. (ОШ 4,76; 95% ДИ 2,14–10,56; p<0,0001), что, безусловно, сказывается на качестве жизни пациентов [36–40].

Заключение

Диагностика СМТ крайне важна у пациентов с хронической венозной недостаточностью и ТГВ левой нижней конечности. Для визуализации возможно использование неинвазивных методов (КТ- и МР-ангиографии), при этом «золотым стандартом» является выполнение флебографии и ВСУЗИ. Появление нитиноловых стентов позволило значительно улучшить результаты стентирования подвздошных вен, однако остается открытым вопрос оптимального режима антитромботической терапии.

Благодарности

Авторы выражают благодарность всем сотрудникам отделения хирургии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии МИ РУДН и отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ МО «Жуковская ГКБ», способствовавшим проведению данного обзора.

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. В.Ю. Баранович заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Гительзон заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Н. Астахов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.П. Извеков заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Э. Васильев заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.И. Данишян заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования данного 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; врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3957-3688

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 высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3593-436X

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; **ORCID** 0000-0001-9179-8174

Баранович Владислав Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0932-6061

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

Астахов Максим Николаевич, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Жуковская городская клиническая больница», Жуковский, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9522-6437

Извеков Михаил Павлович, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Жуковская городская клиническая больница», Жуковский, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7750-4069

Васильев Александр Эдуардович, кандидат медицинских наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6550-1939

Author Information Form

Gitelson Daniel G., M.D., a Ph.D. student at the Surgical Department, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; an interventional cardiologist, cardiovascular surgeon at the National Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-00023957-3688

Faibushevich Alexander G., M.D., Ph.D., the Head of the Surgical Department, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7998-3051

Maximkin Daniel A., M.D., Ph.D., Associate Professor at the Surgical Department, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3593-436X

Veretnik Galina I., M.D., Ph.D., Curriculum Director of the Surgical Department, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9179-8174

Baranovich Vladislav Yu., M.D., Ph.D., Associate Professor at the Surgical Department, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0932-6061

Gitelzon Ekaterina A., M.D., a Ph.D. student at the Surgical Department, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3871-5530

Astahov Maxim N., M.D., an interventional cardiologist at the Zhukovskiy City Clinical Hospital, Zhukovskiy, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9522-6437

Izvekov Michael P., M.D., an interventional cardiologist at the Zhukovskiy City Clinical Hospital, Zhukovskiy, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7750-4069

Vasiliev Alexander E., M.D., Ph.D., an interventional cardiologist at the National Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6550-1939

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

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

Вклад авторов в статью

ГДГ – получение, анализ и интерпретация данных исследований, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

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

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

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

ИМП – интерпретация данных 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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

IMP – data interpretation, 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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. May R., Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. Angiology. 1957; 8: 419–427.

2. Cockett F.B, Thomas M.L. The Iliac Compression Syndrome. Br J Surg. 1965;52(10):816-21. doi: 10.1002/bjs.1800521028.

3. Kibbe M.R., Ujiki M., Goodwin A.L., Eskandari M., Yao J., Matsumura J. Iliac vein compression in an asymptomatic patient population. J Vasc Surg. 2004; 39: 937–943.

4. Taheri S.A., Williams J., Powell S., Cullen J., Peer R., Nowakowski P., et al. Iliocaval compression syndrome. Am J Surg. 1987; 154: 169–172.

5. Knuttinen M.G., Naidu S., Oklu R., Kriegshauser S., Eversman W., Rotelliniet L., et al. May-Thurner: diagnosis and endovascular management. Cardiovasc Diagn Ther. 2017; 7(Suppl 3): S159–S164. doi: 10.21037/cdt.2017.10.14

6. Kahn S.R., Solymoss S., Lamping D.L., Abenhaim L. Long-term outcomes after deep vein thrombosis: postphlebitic syndrome and quality of life. J Gen Intern Med. 2000; 15: 425–429. doi: 10.1046/j.1525-1497.2000.06419.x.

7. Van Korlaar I., Vossen C., Rosendaal F., Cameron L., Bovill E., Kaptein A. Quality of life in venous disease. Thromb Haemost. 2003; 90: 27–35.

8. Lubberts B., Pereira P., Kabrhel C., Kuter D.J., DiGiovanni C.W. What is the effect of venous thromboembolism and related complications on patient reported health-related quality of life? A meta-analysis. Thromb Haemost. 2016; 116: 417–431. doi: 10.1160/TH16-02-0152.

9. Kahn S.R., Ducruet T., Lamping D.L., Arsenault L., Miron M.J., Roussin A., et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis. Arch Intern Med. 2005; 165: 1173–1178. doi: 10.1001/archinte.165.10.1173.

10. Catarinella F.H., Nieman M.A., de Wolf I.M., Toonder I.M., de Graaf R., Wittens C.H.A. Quality-of-life in interventionally treated patients with post-thrombotic syndrome. Phlebology. 2015; 30(Suppl. 1): 89–94. doi: 10.1177/0268355515569431.

11. Labropoulos N., Borge M., Pierce K., Pappas P.J. Criteria for defining significant central vein stenosis with duplex ultrasound. J Vasc Surg. 2007; 46(1): 101–107. doi: 10.1016/j.jvs.2007.02.062.

12. Brinegar K.N., Sheth R.A., Khademhosseini A., Bautista J., Oklu R. Iliac vein compression syndrome: clinical, imaging and pathologic findings. World J Radiol. 2015; 7: 375–381. doi: 10.4329/wjr.v7.i11.375.

13. Zucker E.J., Ganguli S., Ghoshhajra B.B., Gupta R., Prabhakar A.M. Imaging of venous compression syndromes. Therapy. 2016;6: 519–532. doi: 10.21037/cdt.2016.11.19.

14. White J.M., Comerota A.J. Venous compression syndromes. Vasc Endovascular Surg. 2017; 51: 155–168. doi: 10.1177/1538574417697208.

15. Birn J., Vedantham S. May–Thurner syndrome and other obstructive iliac vein lesions: meaning, myth, and mystery. Vasc Med. 2014; 20: 74–83. doi: 10.1177/1358863X14560429.

16. Fox A.J., Symons S.P., Aviv R.I. Contrast-induced Nephropathy and Dehydration. Can Assoc Radiol J. 2013;64(3):275. doi: 10.1016/j.carj.2012.12.004.

17. Shammas N.W., Shammas G.A., Jones-Miller S., Radaideh Q., Winter A.R., Shammaset A.N., et al. Predicting iliac vein compression with computed tomography angiography and venography: correlation with intravascular ultrasound. J Invasive Cardiol. 2018; 30: 452–455.

18. Shammas N.W., Rachwan R.J., Daher G., Bou Dargham B. Double inferior vena cava and its implications during endovascular and surgical interventions: a word of caution. J Invasive Cardiol. 2017; 29: 51–53.

19. Park J.Y., Ahn J.H., Jeon Y.S., Cho S.G., Kim J.Y., Hong K.C. Iliac vein stenting as a durable option for residual stenosis after catheter- directed thrombolysis and angioplasty of iliofemoral deep vein thrombosis secondary to May-Thurner syndrome. Phlebology. 2014; 29: 461–470. doi: 10.1177/0268355513491724.

20. Raju S., Ward M. Jr., Kirk O.A. Modification of iliac vein stent technique. Ann Vasc Surg. 2014; 28: 1485–1492. doi: 10.1016/j.avsg.2014.02.026.

21. Neglen P., Hollis K.C., Olivier J., Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. J Vasc Surg. 2007; 46: 979–990. doi: 10.1016/j.jvs.2007.06.046.

22. Lichtenberg M., de Graaf R., Stahlhoff W.F., Ozkapi A., Simon M., Breuckmann F. Patency rates, safety and clinical results of the sinus-Obliquus venous stent in the treatment of chronic ilio-femoral venous outflow obstruction - data from the Arnsberg venous registry. Vasa. 2019; 48(3): 270-275. doi: 10.1024/0301-1526/a000772.

23. Stuck A.K., Reich T., Engelberger R.P., Sebastian T., Kucher N. Endovascular treatment of post-thrombotic and non thrombotic iliofemoral venous outflow obstructions with self-expanding nitinol stents. Vasa. 2018; 47(4): 319–325. doi: 10.1024/0301-1526/a000697.

24. Dabir D., Feisst A., Thomas D., Luetkens J.A., Meyer C., Kardulovic A., et al. Physical properties of venous stents: an experimental comparison. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018; 41: 942–950. doi: 10.1007/s00270-018-1916-1.

25. Lichtenberg M., de Graaf R., Stahlhoff W.F., Ozkapi A., Simon M., Breuckmann F. Venovo venous stent in the treatment of non-thrombotic or post-thrombotic iliac vein lesions - short-term results from the Arnsberg venous registry. Vasa. 2019; 48(2): 175-180. doi: 10.1024/0301-1526/a000763.

26. Razavi M.K., Black S., Gagne P., Chiacchierini R., Nicolini P., Marston W. Pivotal Study of Endovenous Stent Placement for Symptomatic Iliofemoral Venous Obstruction. Circ Cardiovasc Interv. 2019; 12(12): e008268. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008268.

27. Kwak H.S., Han Y.M., Lee Y.S., Jin G.Y., Chung G.H. Stents in common iliac vein obstruction with acute ipsilateral deep venous thrombosis: early and late results. J Vasc Interv Radiol. 2005; 16: 815–822. doi: 10.1097/01.RVI.0000157690.91690.38.

28. Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A., Cuppini S., Villalta S., Carta V., et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med. 1996; 125: 1–7. doi: 10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001.

29. Shi Y., Shi W., Chen L., Gu J. A systematic review of ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis in the treatment of deep vein thrombosis. J Thromb Thrombolysis. 2018; 45: 440–451. doi: 10.1007/s11239-018-1629-y.

30. Rao A.S., Konig G., Leers S.A., Cho J., Rhee R.Y., Makaroun M.S., et al. Pharmacomechanical thrombectomy for iliofemoral deep vein thrombosis: an alternative in patients with contraindications to thrombolysis. J Vasc Surg. 2009; 50: 1092–1098. doi: 10.1016/j.jvs.2009.06.050.

31. Enden T., Haig Y., Klow N.E., Slagsvold C.E., Sandvik L., Ghanima W.,et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): A randomised controlled trial. Lancet. 2012; 379(9810): 31–38. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61753-4.

32. Vedantham S., Goldhaber S.Z., Kahn S.R., Julian J., Magnuson E., Jaff M.R., et al. Rationale and design of the ATTRACT Study: a multicenter randomized trial to evaluate pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for the prevention of postthrombotic syndrome in patients with proximal deep vein thrombosis. Am Heart J. 2013; 165: 523–530. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.024.

33. Vedantham S., Goldhaber S.Z., Julian J., Kahn S.R., Jaff M.R., Cohen D.J., et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for Deep-Vein thrombosis. The ATTRACT Trial investigators. New Engl J Med. 2017; 377: 2240–2252. doi: 10.1056/NEJMoa1615066.

34. Wang W., Sun R., Chen Y., Liu C. Meta-analysis and systematic review of percutaneous mechanical thrombectomy for lower extremity deep vein thrombosis. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2018; 6(6): 788–800. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.08.002.

35. Li W., Chuanlin Z., Shaoyu M., Yeh C.H., Liqun C., Zeju Z. Catheter-directed thrombolysis for patients with acute lower extremity deep vein thrombosis: a meta-analysis. Rev Lat Am Enfermagem. 2018; 26: e2990. doi: 10.1590/1518-8345.2309.2990.

36. Oklu R., Wicky S. Catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis. Semin Thromb Hemost. 2013; 39: 446–451. doi: 10.1055/s-0033-1334142.

37. Comerota A.J., Throm R.C., Mathias S.D., Haughton S., Mewissen M. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis improves health-related quality of life. J Vasc Surg. 2000; 32: 130–137. doi: 10.1067/mva.2000.105664.

38. Hofmann L.V., Kuo W.T. Catheter-directed thrombolysis for acute DVT. Lancet. 2012; 379: 3–4. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61875-8.

39. Delis K.T., Bjarnason H., Wennberg P.W., Rooke T.W., Gloviczki P. Successful iliac vein and inferior vena cava stenting ameliorates venous claudication and improves venous outflow, calf muscle pump function, and clinical status in post-thrombotic syndrome. Ann Surg. 2007; 245: 130–139. doi: 10.1097/01.sla.0000245550.36159.93.

40. Neglen P., Thrasher T.L., Raju S. Venous outflow obstruction: an underestimated contributor to chronic venous disease. J Vasc Surg. 2003; 38: 879–885. doi: 10.1016/s0741-5214(03)01020-6.

Для цитирования: *Гительзон Д.Г., Файбушевич А.Г., Максимкин Д.А., Веретник Г.И., Баранович В.Ю., Гительзон Е.А., Астахов М.Н., Извеков М.П., Васильев А.Э., Данишян К.И. Синдром Мэя – Тернера: современные методы диагностики и лечения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(1): 89-96. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-89-96*

To cite: *Gitelson D.G., Faibushevich A.G., Maximkin D.A., Veretnik G.I., Baranovich V.Yu., Gitelzon E.A., Astahov M.N., Izvekov M.P., Vasiliev A.E., Danishian K.I. May-Thurner syndrome: modern methods of diagnosis and treatment. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(1): 89-96. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-89-96*

УДК 616-073.97
DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-1-97-102

ОЦЕНКА ЭРГОНОМИКИ ПРИБОРА ДЛЯ МОНИТОРИНГА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ И ЕГО ОПТИМИЗАЦИЯ

Т.Н. Зверева[1, 2], А.В. Бабичук[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650029

Основные положения

• Комплекс суточного мониторирования «Нормокард» (ООО «КИТ Сервис», Россия) разработан с учетом передовых тенденций развития медицины: имеет возможность беспроводной передачи данных и опцию удаленной расшифровки данных, при которой врач может находиться в любой точке мира.

Цель	Оценить эргономические свойства разработанного прибора длительного мониторирования ЭКГ с позиции удобства использования и надежности регистрации данных.
Материалы и методы	Последовательно протестированы три модификации прибора длительного мониторирования ЭКГ. Всего в исследовании приняли участие 82 добровольца (40 женщин), выполнено более 100 регистраций ЭКГ. Тестирование каждой модификации прибора завершалось комплексом мероприятий по улучшению технических характеристик, и на следующий этап выходил модернизированный прибор. Общая продолжительность работы составила 3 года.
Результаты	Поэтапное усовершенствование прибора длительной регистрации ЭКГ привело к созданию оптимального корпуса, универсальных электродов, надежного канала передачи данных и удобной инструкции для пользователя. Вместе с тем оптимизирован программный комплекс по обработки данных, что позволило сделать возможной систему удаленной работы врача функциональной диагностики.
Заключение	Прибор полностью адаптирован к эксплуатации в реальных условиях и получил регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

Ключевые слова	Суточный мониторинг ЭКГ • Холтеровское мониторирование • Диагностика аритмий • «Нормокард»

Поступила в редакцию: *09.11.2020;* ***поступила после доработки:*** *03.12.2020;* ***принята к печати:*** *11.01.2021*

TO HELP PRACTITIONER

ASSESSMENT OF ERGONOMICS OF A LONG-TERM ECG MONITORING DEVICE

T.N. Zvereva[1, 2], A.V. Babichuk[2]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Federal 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, 650056

Highlights

• Hardware and software complex for daily ECG monitoring "Normocard" (LLC "KIT SERVICE", Russian Federation) has been developed according to recent advances in healthcare. It interprets data remotely and transmits them wirelessly to a physician's device anywhere in the world.

Для корреспонденции: *Татьяна Николаевна Зверева, zverevat25@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002*

Corresponding author: *Tatiana N. Zvereva., zverevat25@mail.ru; address: 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Aim	To assess ergonomic properties of a long-term ECG monitoring device from the standpoint of its usability and reliability of data recording.
Methods	Three generations of the long-term ECG monitoring device were tested. 86 volunteers (30 women) were recruited in a study. Over 100 ECG recordings were collected to estimate ergonomic properties. A set of measures to improve the ergonomic properties was recommended after each generation testing. After the upgrading, the device was entering the next stage. The overall study duration was 3 years.
Results	The assessment of ergonomic properties of the long-term ECG recording device resulted in the improvement of the device case, universal electrodes, safe data transmission channel, and a user-friendly instruction manual. The software package for data processing was improved and allowed the introduction of remote data transmission to physicians.
Conclusion	The device corresponds to all standards of ergonomics and usability. It received the Federal Health Care Supervisory Agency (Roszdravnadzor) approval.
Keywords	Holter ECG monitoring • Holter monitoring • Diagnosis of arrhythmias • Normocard

Received: *09.11.2020;* ***received in revised form:*** *03.12.2020;* ***accepted:*** *11.01.2021*

Список сокращений

ЭКГ – электрокардиография

Введение

Современное представление о диагностическом процессе в кардиологической практике невозможно без электрокардиографии (ЭКГ). Метод диагностики электрических потенциалов работы сердца, регистрируемых с поверхности тела человека, изобретенный Вильямом Эйтховеном в начале XX века, в сущности не изменился более чем за 100 лет, а лишь преобразовался в хорошо знакомую ЭКГ с 12 отведениями [1]. Однако приборы для регистрации ЭКГ претерпели колоссальные изменения: за последние несколько десятилетий габариты кардиографов значительно уменьшились, приборы стали многоканальными и более безопасными для пациентов. Первый аппарат для регистрации ЭКГ весил более 100 кг – современные приборы столь миниатюрны, что могут уместиться в дамской сумочке. Еще одним эволюционным прорывом стало использование регистрации ЭКГ при физической нагрузке или в течение длительного периода времени. Это позволило расширить диагностический диапазон методики и потребовало от аппаратов регистрации ЭКГ еще большей мобильности [2].

В 1954 г. Норман Холтер впервые провел длительную запись ЭКГ для регистрации ишемии миокарда. В дальнейшем мониторирование ЭКГ использовали и для выявления аритмий [3]. Развитие компьютерных технологий привело к появлению нового метода длительной регистрации ЭКГ – холтеровского мониторирования. Холтеровское мониторирование ЭКГ к настоящему времени обогатилось практическими и техническими достижениями и стало неотъемлемой частью диагностических методов в кардиологии [4, 5].

В современном руководстве по холтеровскому мониторированию ЭКГ выделяют три класса показаний к исследованиям. Класс I – обязательное проведение суточного мониторирования электрокардиограммы в целях диагностики аритмий. Класс II показаний считается спорным, в нем выделяют два подкласса: IIa – с большей предпочтительностью назначения методики, IIb – с меньшей необходимостью. Класс III включает показания, при которых холтеровское мониторирование не влияет на прогноз и тактику лечения [6].

Современные технологии регистрации поверхностной ЭКГ позволяют выполнять запись и сохранение ЭКГ-сигнала различной длительности в хорошем качестве [7]. Методы представлены портативными автоматическими устройствами для стационарного и амбулаторного применения, обеспечивают как автоматическую регистрацию сердечных событий, так и могут быть активированы самим пациентом при появлении каких-либо симптомов [8].

Однако вес имевшихся на 2014 г. приборов превышал 100 г, продолжительность записи ограничивалась 72 ч [9], а для работы врача функциональной диагностики требовалось стационарное рабочее место в лечебно-диагностическом учреждении, куда непосредственно приходили пациенты.

Цель исследования: описание этапов разработки прибора длительного мониторирования ЭКГ, отвечающего современным требованиям удобства использования и надежности регистрации данных.

Основной идеей разработчиков было создание сверхлегкого и компактного прибора для длительной (до 16 сут) регистрации ЭКГ в амбулаторных условиях. Диагностические возможности прибора позволяют выявлять нарушения ритма и проводимости сердечного импульса, ишемические изменения коронарного кровотока и контролировать работу электрокардиостимулятора. Основным отличием прибора от аналогов должна была стать автоматическая система передачи данных (без участия медицинского персонала), что позволило бы минимизировать частоту обращений пациентов в медицинские организации.

Материалы и методы

В 2014 г. сотрудники НИИ КПССЗ стали участниками исследования, нацеленного на тестирование прибора суточного мониторирования ЭКГ. С комплексом «Нормокард» (Normocard) обратилась команда ООО «КИТ СЕРВИС» (Кемерово, Россия): программное обеспечение устройства создано программистами в Кемерове, электронная часть прибора разработана московскими инженерами компании, а дизайн корпуса выполнен группой специалистов из Санкт-Петербурга; печатные платы прибора производятся на заводе «Резонит» в Москве.

Исследование (тестирование прибора) было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ; разработана форма добровольного информированного согласия, которую все участники испытания подписывали до первого использования прибора. Для тестирования прибора приглашены добровольцы из числа студентов ГБОУ ВО КемГМУ 3-го и 4-го курсов обучения и их родственники, согласившиеся принять участие в разработке и апробации нового прибора для медицинского применения. Для тестирования были предоставлены пять приборов (их модификация менялась в процессе работы). Добровольцы носили аппарат в течение суток, после этого им предлагалось ответить на вопросы об удобстве использования прибора, а также поделиться замечаниями и предложениями по улучшению пользовательского опыта. Всего тестирование и усовершенствование прибора продолжалось 3 года.

Результаты

Первым для тестирования предоставлен прототип комплекса «Нормокард» Alterholter – портативный медицинский прибор, применяющийся для регистрирования ЭКГ от нескольких часов до суток (рис. 1). Устройство имеет пять электродов для получения трех цифровых каналов записи. Данные передаются посредством Bluetooth на android-устройство, а затем на сайт, где информацию анализирует и интерпретирует специалист функциональной диагностики. Прибор Alterholter оснащен электронным дневником пациента.

В апробации прибора Alterholter01 приняли участие 54 человека (28 женщин); средний возраст которых составил 20,0+2,0 года.

В результате тестирования модели Alterholter01 в 2014–2015 гг. были зафиксированы помехи в регистрации ЭКГ при движении тела. Степень выраженности помех варьировала с течение суток и в большей степени проявлялась в дневное время. Это дало основание полагать о связи помех с двигательной активностью добровольцев. Кнопка «вкл/выкл» работала некорректно – не всегда удавалось включить прибор с первой попытки. Размер кнопки показался неудобным в использовании 22 добровольцам (40,7%). Шестнадцать (29,6%) человек испытывали сложность в управлении android-устройством. Девять человек (16,7%) отмечали прерывание записи ЭКГ при выключении или недостаточно близком расположении смартфона, что послужило основанием для отказа от использования беспроводной технологии Bluetooth как единственного способа передачи данных. Еще одна конструктивная проблема, выявленная уже на первом году испытаний, была связана с недостаточной длиной электродов, на что указали 22,2% тестируемых.

По результатам первого года тестирования прибора выполнена объемная модернизирующая работа. Для упрощения инструктажа добровольцев и оптимизации их взаимодействия с прибором разработано пошаговое руководство по эксплуатации. Кнопка «вкл/выкл» была перенесена на боковую поверхность корпуса, увеличена в размере и приобрела рельефную структуру; появились визуальные индикаторы работы прибора.

Вышеописанные изменения, несомненно, повысили комфорт использования прибора, но привели к увеличению размера устройства. Длина электродов была усовершенствована с учетом антропометрических различий добровольцев. В течение некоторого времени мы использовали несколько

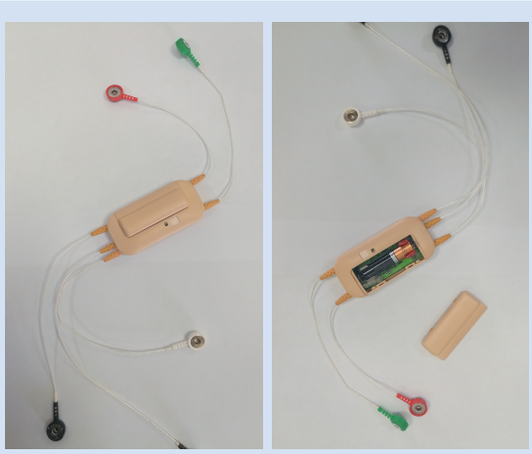


Рисунок 1. Корпус и электроды модели Alterholter01
Figure 1. Devise case and electrodes of the Alterholter01

комплектов электродов для добровольцев ростом ниже 160, от 160 до 180 и выше 180 см. В последующем разработан универсальный комплект электродов. Проблема передачи данных, вызванная нестабильностью соединения аппарата и смартфона с помощью Bluetooth, была решена возможностью регистрации ЭКГ на карту памяти и переносом данных на компьютер без использования android-устройства.

Таким образом, мы получили для тестирования усовершенствованный прибор Alterholter02 (рис. 2). В апробации Alterholter02 участвовали 28 человек (12 женщин); средний возраст – 52,0±17,0 года. Помехи в регистрации ЭКГ при движениях сохранялись, но количество их значительно уменьшилось. После оснащения прибора картой памяти для записи исследования 25 добровольцев (89,3%) сообщили о сложностях, связанных с поиском слота для флеш-накопителя, вставкой и изъятием карты. При самостоятельном использовании прибора 5 добровольцев отметили неудобство, вызванное неопределенным порядком прикрепления проводов. Все 28 человек (100%) добровольцев сообщили о ненадежном креплении корпуса. Отдельные замечания относились к руководству по использованию прибора: 28 человек (100%) посчитали, что инструкция изложена в труднодоступной форме; 20 человек (71,4%) обратили внимание на отсутствие оглавления; 22 человека (78,6%) отметили неудобство, связанное с отсутствием нумерации страниц.

Дальнейшее усовершенствование прибора заняло около 3 мес. Корпус прибора приобрел световые индикаторы крепления электродов, также появилась функция звукового оповещения некорректного соединения, что сделало мониторирование более точным. Электроды были выполнены из экранируемых проводов, что значительно снизило количество помех при записи ЭКГ. Появились привычные цветовая и цифровая маркировки отведений. Карта памяти надежно разместилась в отсеке для элемента питания, доступ к ней удобен и прост. Усовершенствован механизм фиксации крышки элемента питания и держателя-прищепки, также стала прочнее сама конструкция. Отдельная работа проделана в отношении совершенствования руководства пользователя. Сформирована пошаговая инструкция с иллюстрациями, изложенная понятным пользователям языком. Все действия расписаны последовательно. Принцип действия каждой манипуляции дополнен схемами и проиллюстрирован цветными картинками с вынесенными обозначениями.

Рисунок 2. Корпус и электроды модели Alterholter02
Figure 2. Devise case and electrodes of the Alterholter02

В итоге мы получили Alterholter03 – прибор, готовый к использованию в медицинских целях. В течение еще 3 мес. проведены тестовые испытания на здоровых добровольцах. Всего выполнены 84 тестовые регистрации ЭКГ с участием 28 добровольцев (12 женщин). В это время разработчик направил основные усилия на оптимизацию программного обеспечения прибора: аналитический модуль был оснащен механизмами дробления групп комплексов по различным критериям, добавлен параметр «коэффициент корреляции», оценивающий степень похожести конкретного комплекса с «нормальным». Проведена оптимизация процессов для ускорения и упрощения просмотра больших групп комплексов. В дизайн интерфейса базы пациентов добавлена возможность адаптации рабочего пространства под параметры конкретного пользователя.

Заключение

В результате проделанной работы прибор адаптирован к эксплуатации в реальных условиях, направлен на сертификацию. В августе 2017 г. устройство успешно прошло клинические испытания в лаборатории «Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье». В октябре 2017 г. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) выдано регистрационное удостоверение на программно-аппаратный комплекс суточного мониторирования ЭКГ «Нормокард» (Normocard) (№ РЗН 2017/6374 от 18 октября 2017 г.).

В нашей стране суточное мониторирование ЭКГ продолжает оставаться наиболее хорошо изученным и повсеместно применяемым, рутинным методом диагностики нарушений ритма сердца у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [10]. В ближайшем будущем портативные устройства для суточного мониторирования ЭКГ имеют все возможности стать новым стандартом амбулаторной диагностики аритмий и нарушений сердечной проводимости. В конечном итоге можно ожидать повышения качества диагностической и лечебной помощи пациентам в России [11].

Основной отличительной особенностью прибора «Нормокард» является возможность регистрации ЭКГ в течение 16 суток, что открывает новые диагностические горизонты в выявлении скрытых нарушений ритма. Благодаря простоте в обращении пациенты могут использовать прибор самостоятельно, привлекая врача лишь к интерпретации полученных результатов.

Конфликт интересов

Т.Н. Зверева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Бабичук заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Информация об авторах

Зверева Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; 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; **ORCID** 0000-0002-2233-2095

Бабичук Анастасия Вадимовна, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-56954901

Author Information Form

Zvereva Tatiana N., M.D., Ph.D., a research assistant at the Rehabilitation Laboratory, Department of Clinical Cardiology, 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, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2233-2095

Babichuk Anastasia V., a Ph.D. student at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-56954901

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. 9-е изд., испр. М.: Медицинское информационное агентство; 2017. 560 с.
2. Киякбаев Г.К. Аритмии сердца. Основы электрофизиологии, диагностика, лечение и современные рекомендации. Под ред. В.С. Моисеева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 240 с.
3. Недоступ А.В., Благова О.В. Как лечить аритмии. Диагностика нарушений ритма и проводимости в клинической практике. 2-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ; 2007. 288 с.
4. ВНОА. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: Новая редакция; 2017. 720 с. Режим доступа: https://vnoa.ru/upload/Recomendation_2017_30_10_2017_HR.pdf (дата обращения 21.01.2020)
5. Gregoratos G., Abrams J., Epstein A.E., Freedman R.A., Hayes D.L., Hlatky M.A., Kerber R.E., Naccarelli G.V., Schoenfeld M.H., Silka M.J., Winters S.L. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). Circulation. 2002; 106: 2145-2161. doi: 10.1161/01.cir.0000035996.46455.09.
6. Функциональная диагностика: национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Берестень, В.А. Сандрикова, С.И. Федоровой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 784 с.
7. Трегубов А.В., Шубик Ю.В. Холтеровское мониторирование и эхокардиография для прогнозирования эффективности изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальное и персистирующей фибрилляции предсердий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(3):12-23. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-3-12-23

8. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 1232 с.

9. Marc Mugmon. Pre-excitation syndrome: ablating the pathway. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2012; 2(2): doi:10.3402/jchimp.v2i2.18912

10. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2014; 2(106): 6-71.

11. Первова Е.В. Современные методы амбулаторного мониторирования электрокардиограммы. Технические аспекты. Клиницист. 2017; 11(4-1): 16-28.

REFERENCES

1. Orlov VN. Rukovodstvo po elektrokardiografii. 9th ed. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2017. 560 p. (In Russian)

2. Kiyakbaev GK; Moiseeva VS, editors. Aritmii serdtsa. Osnovy elektrofiziologii, diagnostika, lechenie i sovremennye rekomendatsii. Moscow: GEOTAR-Media Publ; 2013. 240 p. (In Russian)

3. Nedostup AV, Blagova OV. Kak lechit' aritmii. Diagnostika narusheniy ritma i provodimosti v klinicheskoy praktike. 2th ed, updated. Moscow: Medpress-inform; 2007. 288 p. (In Russian)

4. VNOA. Klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu elektrofiziologicheskikh issledovaniy, kateternoy ablyatsii i primeneniyu implantiruemykh antiaritmicheskikh ustroystv. Moscow: Novaya redaktsiya; 2017. 720 p. Available at : https://vnoa.ru/upload/Recomendation_2017_30_10_2017_HR.pdf (accessed 21.01.2020) (In Russian)

5. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). Circulation. 2002; 106: 2145-2161. doi: 10.1161/01.cir.0000035996.46455.09.

6. Funktsional'naya diagnostika: national guidelines. Beresten' NF, Sandrikova VA, Fedorovoj SI, editors. Moscow: GEOTAR-Media Publ; 2019. 784 p. (In Russian)

7. Tregubov A.V., Shubik Y.V. Holter monitoring and echocardiography for predicting the effectiveness of pulmonary vein isolation in patient with paroxysmal and present atrial fibrillation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(3):12-23. (In Russian) doi:10.17802/2306-1278-2018-7-3-12-23

8. Cardiology: national guidelines. Belenkova YuN, Oganova RG, editors. Moscow: GEOTAR-Media Publ; 2010. 1232 p. (In Russian)

9. Marc Mugmon. Pre-excitation syndrome: ablating the pathway. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2012; 2(2): doi:10.3402/jchimp.v2i2.18912

10. National Russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. Russ J Cardiol. 2014; 2(106): 6-71. (In Russian)

11. Pervova EV. Current methods of ambulatory electrocardiogram monitoring. technical aspects. Klinitsist. 2017; 11(4-1): 16-28. (In Russian)

Для цитирования: *Зверева Т.Н., Бабичук А.В. Оценка эргономики прибора для мониторинга электрокардиограммы и его оптимизация. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(1): 97-102. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-97-102*

To cite: *Zvereva T.N., Babichuk A.V. Assessment of ergonomics of a long-term ECG monitoring device. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(1): 97-102. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-97-102*

УДК 616.12-008.46
DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-1-103-108

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА «ЭМПАГЛИФЛОЗИН И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ» ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ EMPEROR-REDUCED

О.Л. Барбараш[1], А.А. Гарганеева[2], Н.Г. Гоголашвили[3], А.А. Ефремушкина[4], С.Л. Жарский[5], В.В. Кашталап[1], О.Ю. Кореннова[6], С.А. Макаров[7], В.А. Невзорова[8], К.В. Протасов[9], С.А. Устюгов[10], О.Ю. Шабельникова[11]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Научно-исследовательский институт кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111а, Томск, Российская Федерация, 634012; [3] Федеральное 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; [4] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проспект Ленина, 40, Барнаул, Российская Федерация, 656038; [5] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рахмановский пер., 3, Москва, Российская Федерация, 127994; [6] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, 12, Омск, Российская Федерация, 644099; [7] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [8] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проспект Острякова, 2, Владивосток, Российская Федерация, 690002; [9] Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 100, Иркутск, Российская Федерация, 664049; [10] Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», ул. Партизана Железняка, 3а, Красноярск, Российская Федерация, 660022; [11] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, 130, Новосибирск, Российская Федерация, 630087

Резюме

На состоявшемся 31 октября 2020 г. онлайн-совещании экспертов рассмотрены итоги международного многоцентрового исследования EMPEROR-Reduced. С учетом выявленных сердечно-сосудистых и почечных эффектов эмпаглифлозина приняты предложения и рекомендации по широкому внедрению результатов исследования в клиническую практику лечения больных хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова

Эмпаглифлозин • Хроническая сердечная недостаточность • Сердечно-сосудистая смертность • Хроническая болезнь почек • Исследование EMPEROR-Reduced

Поступила в редакцию: *21.11.2020;* ***поступила после доработки:*** *11.12.2020;* ***принята к печати:*** *24.12.2020*

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

THE RESOLUTION ON EMPAGLIFLOZIN AND HEART FAILURE HAS BEEN ADOPTED BY THE EXPERTS OF THE SIBERIAN FEDERAL DISTRICT BASED ON THE RESULTS OF THE EMPEROR-REDUCED STUDY

O.L. Barbarash[1], A.A. Garganeeva[2], N.G. Gogolashvili[3], A.A. Efremushkina[4], S.L. Zharskiy[5], V.V. Kashtalap[1], O.Yu. Korennova[6], S.A. Makarov[7], V.A. Nevzorova[8], K.V. Protasov[9], S.A. Ustyugov[10], O.Yu. Shabelnikova[11]

Для корреспонденции: *Василий Васильевич Кашталап, v_kash@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002*

Corresponding author: *Vasily V. Kashtalap, v_kash@mail.ru; address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

[1] *Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002;* [2] *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012;* [3] *Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022;* [4] *Altai State Medical University, 40, Lenina Ave., Barnaul, Russian Federation, 656038;* [5] *Far-East State Medical University, 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, Russian Federation, 680000;* [6] *Omsk State Medical University, 12, Lenina St., Omsk, Russian Federation, 644099;* [7] *Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after acad. L.S. Barbarash, 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002;* [8] *Pacific State Medical University, 2, Ostryakova Ave., Vladivostok, Russian Federation, 690002;* [9] *Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, 100, Irkutsk, Russian Federation, 664049;* [10] *Regional Government-Owned Publicly Funded Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital", 3a, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022;* [11] *Novosibirsk Public Regional Hospital, 130, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk, Russian Federation, 630087*

Abstract

The results of the international multicenter study EMPEROR-Reduced have been discussed on October 31, 2020, at the online expert meeting. Considering the positive cardiovascular and renal effects of empagliflozin, the experts have supported the use of empagliflozin in the clinical practice to treat patients with chronic heart failure.

Keywords Empagliflozin • Chronic heart failure • Cardiovascular mortality • Chronic kidney disease • EMPEROR-Reduced study

Received: *21.11.2020;* ***received in revised form:*** *11.12.2020;* ***accepted:*** *24.12.2020*

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ОР – относительный риск
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее частых причин смерти больных и повторных госпитализаций, представляя значительную нагрузку на систему здравоохранения [1, 2]. Несмотря на широкий выбор лекарственных средств для лечения ХСН, прогноз заболевания продолжает оставаться неблагоприятным даже с учетом улучшения выживаемости больных, достигнутого за последнее десятилетие [2]. У больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) существенно снижают риск развития ХСН и прогрессирования хронической болезни почек. Данными преимуществами не обладает ни одна группа сахароснижающих препаратов. В крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях риск госпитализаций по причине сердечной недостаточности у пациентов, получавших иНГЛТ-2, был на 30–35% ниже, чем в группе плацебо [3]. Кроме того, риск прогрессирования хронической болезни почек (включая смерть от почечных причин, начало диализа и трансплантацию почки) был на 35–50% ниже среди пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с плацебо [4]. Эти кардиоренальные эффекты нельзя объяснить только сахароснижающим действием иНГЛТ-2, так как препараты даже с большей антигипергликемической эффективностью не демонстрируют схожие тенденции [5]. Анализ результатов исследований позволил сформулировать гипотезу о том, что иНГЛТ-2 могут оказывать кардио- и нефропротективное действие независимо от наличия или отсутствия СД [5]. Первым исследованием, в котором проведена проверка этой гипотезы, стало DAPA-HF [6]. Авторами продемонстрировано снижение первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность на фоне приема дапаглифлозина, госпитализация по причине сердечной недостаточности, экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения ХСН) на 26% независимо от наличия СД.

Результаты недавно завершенного исследования EMPEROR-Reduced, впервые представленные на онлайн-конгрессе Европейского общества кардиологов 29 августа 2020 г., свидетельствуют о том, что эмпаглифлозин снижает частоту событий по первичной конечной точке (подтвержденная сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по причине сердечной недостаточности) на 25% независимо от наличия СД. В этом же исследовании подтверждается благоприятное воздействие эмпаглифлозина на качество жизни пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса. Продемонстрировано улучшение общего балла по опроснику KCCQ

через 52 нед. Исходная стандартная терапия в двух исследованиях включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы рецепторов ангиотензина II и ингибиторы неприлизина (АРНИ), бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и диуретики.

31 октября 2020 г. в формате онлайн состоялось совещание экспертов Сибирского федерального округа «Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность», посвященное результатам многоцентрового исследования EMPEROR-Reduced. В своих сообщениях эксперты привели результаты оценки влияния эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую смертность и показатели госпитализации, прогрессирование хронической болезни почек и качество жизни больных ХСН. В рандомизированное двойное слепое с параллельными группами плацебо-контролируемое исследование EMPEROR-Reduced было включено 3 730 пациентов с ХСН и фракцией выброса 40% и менее, 1 863 из которых получали эмпаглифлозин, 1 867 больных – плацебо. Средняя длительность терапии составила 16 мес. По итогам исследования достигнуты все запланированные конечные точки со статистически достоверным результатом. Показано 25% снижение риска первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность и число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – относительный риск (ОР) 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65–0,86; p<0,001), что сопоставимо с данными исследования DAPA-HF.

Эмпаглифлозин, по сравнению с плацебо, на 30% снижал количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Частота госпитализаций составила 13,2 против 18,3% в контрольной группе (ОР 0,69; 95% ДИ 0,59–0,81), что было также сопоставимо с результатами исследования DAPA-HF (ОР 0,70; 95% ДИ 0,59–0,83). Выявленная закономерность наблюдалась у всех пациентов независимо от исходной терапии ХСН, включая АРНИ, а также наличия СД [7]. Общая частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (первичных или повторных) в группе эмпаглифлозина была значимо ниже, чем в группе плацебо (ОР 0,70; 95% ДИ 0,58–0,85; p<0,001). Снижение риска сердечно-сосудистой смерти составило 8% на фоне терапии эмпаглифлозином по сравнению с плацебо (ОР 0,92; 95% ДИ 0,75–1,12).

У больных ХСН через 45 дней после окончания исследования в группе плацебо скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снизилась в среднем на 4,2 против 0,9 мл/мин/1,73 м^2 в группе эмпаглифлозина (95% ДИ 1,8–4,9; p<0,001). Терапия эмпаглифлозином у больных ХСН снижала риск развития комбинированной конечной почечной точки (начало заместительной почечной терапии, трансплантация почки или выявление стабильного снижения расчетной СКФ более чем на 40% от исходной): ОР 0,50; 95% ДИ 0,32–0,77).

В ходе дискуссии обсуждены следующие вопросы.

Какие факторы будут определять выбор терапии у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса?

Эксперты отметили, что, по данным исследований EMPEROR-Reduced и DAPA-HF, иНГЛТ-2 дают значительные преимущества пациентам с ХСН при добавлении к традиционной терапии (бета-адреноблокаторами, ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, АРНИ) по сравнению с группой пациентов с ХСН, получающих стандартное лечение без иНГЛТ-2. К таковым относятся: доказанное дополнительное кардио- и нефропротективное действие, отсутствие существенного негативного влияния на гемодинамику и однократный прием препарата в одной рекомендованной дозе, что исключает необходимость титрования дозы. Ограничивающими факторами являются отсутствие данных о применении группы иНГЛТ-2 у больных с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Обращено внимание на низкую частоту нежелательных явлений при использовании этой группы препаратов у пациентов с СД 2 (гипогликемии, кетоацидоза, гиповолемии, урогенитальных инфекций). Вместе с тем представляется целесообразной предварительная оценка вероятности развития урогенитальных инфекций на фоне приема препаратов группы ингибиторов НГЛТ-2.

Нужно ли менять действующую инструкцию к применению эмпаглифлозина и вносить в перечень показаний ХСН с низкой фракцией выброса без СД, а также снижать порог по СКФ до 20 мл/мин/1,73 м^2?

Все эксперты сочли необходимым изменить действующую инструкцию к препарату «Эмпаглифлозин», добавив к показаниям ХСН с низкой фракцией выброса независимо от наличия или отсутствия СД с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине сердечной недостаточности. Также большая часть экспертов сошлись во мнении о возможности снизить в инструкции порог ограничения СКФ для использования эмпаглифлозина до 20 мл/мин/1,73 м^2.

Как результаты исследования EMPEROR-Reduced могут повлиять на руководства в будущем?

Эксперты считают нужным пересмотреть статус иНГЛТ-2, которые на данный момент являются гипогликемическими средствами, что указано в инструкции

по медицинскому применению. Мнение основано на данных исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced, обосновывающих целесообразность применения ингибиторов НГЛТ-2 у больных ХСН без СД и продемонстрировавших кардио- и нефропротективные свойства данного класса препаратов у больных ХСН со сниженной фракцией выброса.

В настоящее время в клинических рекомендациях по ХСН пациентам с ХСН с низкой фракцией выброса и сохраняющимися симптомами в дополнение к терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / блокаторами рецепторов ангиотензина II / АРНИ, бета-адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов рекомендован препарат из класса иНГЛТ-2 «Дапаглифлозин» для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. С учетом новых данных, полученных в исследовании EMPEROR-Reduced, эксперты считают целесообразным включить эмпаглифлозин в клинические рекомендации и стандарты в качестве препарата для лечения больных ХСН с низкой фракцией выброса без СД после получения регистрационного удостоверения по новым показаниям.

Какой специалист должен назначать ингибиторы НГЛТ-2 пациентам с ХСН с низкой фракцией выброса?

Эксперты выразили мнение, что ингибиторы НГЛТ-2, в соответствии с показаниями к применению и вышеуказанными рекомендациями, могут быть назначены врачом-терапевтом, врачом-кардиологом или врачом-эндокринологом для лечения ХСН с учетом показаний в действующих инструкциях и в интересах пациента.

Конфликт интересов

Все авторы принимают участие в чтении лекций от компании ООО «Берингер Ингельхайм». О.Л. Барбараш, А.А. Гарганеева, В.В. Кашталап и С.А. Макаров также входят в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Мероприятие проведено при поддержке ООО «Берингер Ингельхайм». Сотрудники компании не принимали участия в обсуждении и публикации данной статьи.

Информация об авторах

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; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Гарганеева Алла Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9488-6900

Гоголашвили Николай Гамлетович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий кардиологическим отделением Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация; профессор кафедры кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики института 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** 0000-0002-5328-0910

Ефремушкина Анна Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и общей врачебной

Author Information Form

Barbarash Olga L., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Garganeeva Alla A., MD, Ph.D., Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9488-6900

Gogolashvili Nikolai H., MD, Ph.D., Chief Researcher, Head of the Cardiology Department of the Research Institute of Medical Problems of the North - a separate subdivision of the Federal Research Center of the KSC SB RAS, Professor at the Department of Cardiology and Functional Diagnostics named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5328-0910

Efremushkina Anna A., MD, Ph.D., Professor at the Department of Therapy and General Medical Practice with

практики с курсом дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4688-0739

a course of additional professional education at Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4688-0739

Жарский Сергей Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2115-1890

Zharskiy Sergey L., MD, Ph.D., Professor, Head of the Department of Faculty and Outpatient Therapy with a course of endocrinology at the Far Eastern State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2115-1890

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Kashtalap Vasily V., MD, Ph.D., Head of the Department of Clinical Cardiology of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Кореннова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8047-5521

Korennova Olga Y., MD, Ph.D., Professor at the Department of Internal Diseases and Family Medicine of Additional Professional Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Omsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8047-5521

Макаров Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», главный кардиолог Кемеровской области, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4649-2947

Makarov Sergey A., MD, Ph.D., Medical Director of the Kuzbass Clinical Cardiological Dispensary named after acad. L.S. Barbarash, ф chief cardiologist of the Kemerovo region, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4649-2947

Невзорова Вера Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0117-0349

Nevzorova Vera A., MD, Ph.D., Professor, Director of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnosis, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0117-0349

Протасов Константин Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке и развитию, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6516-3180

Protasov Konstantin V., Ph.D., Professor, Deputy Director for Science and Development, Head of the Department of Cardiology and Functional Diagnosis, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6516-3180

Устюгов Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением кардиологии № 3 краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница», главный кардиолог Красноярского края, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3105-1946

Ustyugov Sergey A., MD, Ph.D., Associate Professor, Head of the Department of Cardiology No. 3 of the Regional Clinical Hospital, a chief cardiologist of the Ministry of Healthcare of the Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3105-1946

Шабельникова Олеся Юрьевна, кандидат медицинских наук, главный эндокринолог Новосибирской области, заведующая эндокринологическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3906-4784

Shabelnikova Olesya Y., MD, Ph.D., a chief endocrinologist of the Novosibirsk Region, Head of the Endocrinology Department, Novosibirsk Public Regional Hospital, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3906-4784

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Koudstaal S., Pujades-Rodriguez M., Denaxas S., Gho J., Shah A.D., Yu N. et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. European journal of heart failure. 2017;19(9):1119-27. doi: 10.1002/ejhf.709

2. Jones N.R., Roalfe A.K., Adoki I., Hobbs F.D.R., Taylor C.J. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. European journal of heart failure.2019;21(11):1306-25. doi: 10.1002/ejhf.1594

3. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Goodrich E.L., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A., Furtado R.H.M., Bhatt D.L., Leiter L.A., McGuire D.K., Wilding J.P.H., Sabatine M.S. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019;393 (10166):31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.

4. Kato E.T., Silverman M.G., Mosenzon O., Zelniker T.A., Cahn A., Furtado R.H.M., Kuder J., Murphy S.A. et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. Circulation 2019;139 (22): 2528-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130

5. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. Diabetes Care 2020;43(3):508-11. doi: 10.2337/dci19-0074

6. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martinez F.A. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303

7. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Pocock S.J., Carson P., Januzzi J. et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.

Для цитирования: *Барбараш О.Л., Гарганеева А.А., Гоголашвили Н.Г., Ефремушкина А.А., Жарский С.Л., Каштелап В.В., Кореннова О.Ю., Макаров С.А., Невзорова В.А., Протасов К.В., Устюгов С.А., Шабельникова О.Ю. Резолюция совещания экспертов Сибирского федерального округа «Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность» по результатам исследования EMPEROR-Reduced. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(1): 103-108. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-103-108*

To cite: *Barbarash O.L., Garganeeva A.A., Gogolashvili N.G., Efremushkina A.A., Zharskiy S.L., Kashtalap V.V., Korennova O.Yu., Makarov S.A., Nevzorova V.A., Protasov K.V., Ustyugov S.A., Shabelnikova O.Yu. The resolution on empagliflozin and heart failure has been adopted by the experts of the Siberian Federal District based on the results of the EMPEROR-Reduced study. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(1): 103-108. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-103-108*

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. Рекомендуем использовать иллюстративный материал – таблицы, рисунки, графики, если они помогают раскрыть содержание документа и сокращают объем текста.

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 информация 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 (учреждений), 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. Тепляков[1], С.Н. Шилов[2], И.В. Яковлева[2], А.А. Попова[2], Е.Н. Березикова[2],
Е.В. Гракова[1], А.В. Молоков[2], М.Н. Неупокоева[2], В.В. Кобец[3],
К.В. Копьева[1], О.В. Гармаева[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», пер. Кооперативный 5, Томск, Российская Федерация, 634009; [2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; [3]Государственное 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 переработка 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 (https://www.niikpssz.com/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 сравнении с другими, родственными по тематике и целевому назначению. В резюме не следует включать ссылки на литературу и использовать аббревиатуры, кроме общеупотребительных 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. Пре 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 тексте слово «таблица» выделяют курсивом. Название таблицы и номер таблицы выравнивается по левому краю страницы. Для всех сокращений, 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/м^2) или нижние (CHA_2DS_2-VASc) регистры. Знак мат. действий и соотношений (+, –, х, /, =, ~) 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 °С отделяют от числа: 13 °С. 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 раздельными). 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 [Kuharchyk 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., Филипцев П.Я., Перлин Д.В., Кулачков С.М. Лечение структур мочеточника после трансплантации почки. Урология и нефрология. 1994; 3: 42-45 [Trapeznikova M.F., Filiptsev P.Ya., Perlin D.V., Kulachkov S.M. Lechenie striktur mochetochnika 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-ekonomicheskiy 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/globalnaja_farmacevticheskaja_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/globalnaja_farmacevticheskaja_promyshlennost_2011-07-18.html. (accessed 23.06.2013) (In Russ.)]

'21 Год науки и технологий

НИИ КПССЗ КУЗБАСС

КУЗБАССКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ

300 ЛЕТ КУЗБАСС

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

КОМПЛЕКСНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

21–22 ИЮНЯ 2021 ГОДА | КЕМЕРОВО

КАРДИОЛОГИЯ | ПАТОФИЗИОЛОГИЯ | РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ | СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ | ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ | ЭПИДЕМИОЛОГИЯ | ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА | СЕСТРИНСКОЕ ДЕЛО

ЛЕКЦИИ | ПЛЕНАРНЫЕ ЗАСЕДАНИЯ | НАУЧНЫЕ СИМПОЗИУМЫ | СЕКЦИОННЫЕ ЗАСЕДАНИЯ | МОДЕРИРУЕМЫЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ ПОСТЕРНЫЕ СЕССИИ | КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ | ПУБЛИКАЦИЯ ТЕЗИСОВ

Документация по данному учебному мероприятию будет представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО

СОСНОВЫЙ БУЛЬВАР, 6 | КУЗБАССКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
КОНФЕРЕНЦ-ЗАЛ 18 КОРПУСА

РЕГИСТРАЦИЯ И БОЛЕЕ ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ events.kemcardio.ru/event/55

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 х 260 мм (А4)	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

journal_kpssz edit.office nii-kpssz.com

Подписано в печать 17.03.2021 г. Дата выхода в свет: 25.03.2021 г. Формат 62 х 94/8.
Бумага мелованная матовая. Усл. печ. л. 19.5. Тираж 1 000 экз. Заказ № 40402. Цена свободная.

Адрес редакции и издателя: 650002, Кемеровская обл., Кемерово, Сосновый бульвар, 6,
тел. (3842) 34-53-89, email: avtor@kemcardio.ru (главный редактор Л.С. Барбараш)
Адрес типографии ООО «Издательский Дом «ВОЯЖ»: 630048, Новосибирск,
ул. Немировича-Данченко, 104, тел. (383) 314-19-40