

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention
Scientific and practical peer-reviewed medical journal

Том 11 №2 2020
Vol. 11 №2 2020

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Гемодинамические и эндотелийпротективные эффекты β -адреноблокаторов у больных с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий ишемического генеза

Диагностика кардиотоксических нарушений ритма сердца и проводимости у онкологических больных с применением телеметрической электрокардиографии

Оценка влияния β -адреноблокаторов на функциональное состояние пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца: результаты сравнительного исследования

КАРДИОХИРУРГИЯ

Сравнение результатов у пациентов с Normal Flow High Gradient и Low Flow Low Gradient после коррекции выраженного

аортального стеноза процедурой Ozaki в отдаленном периоде наблюдения

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

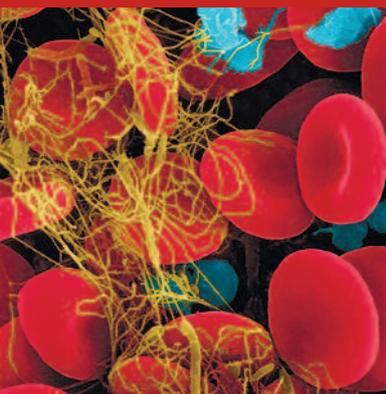
Поражения сердца у лиц с артериальной гипертензией разной степени риска: возможности диагностики и лечения

Статины и сахарный диабет: фокус на питавастатин

ГЕНЕТИКА И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА

Длина теломер лейкоцитов периферической крови как возможный прогностический маркер развития фибрилляции предсердий

Клинический случай синдрома такоцубо в сочетании с гипертрабекулярностью миокарда левого желудочка



II МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ



СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ 2020

**14-15 ОКТЯБРЯ 2020 Г.
Г. МОСКВА, РОССИЯ**

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:
КОНГРЕСС-ЦЕНТР ПЕРВОГО МГМУ
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ),
119992, Г. МОСКВА, УЛ. ТРУБЕЦКАЯ, Д. 8

ТЕЛ./ФАКС: 8 (495) 414-62-70
E-MAIL: CONGRESS@CARDIO-EUR.ASIA
INFO-CARDIO@CARDIO-EUR.ASIA

ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ
ДО 15 СЕНТЯБРЯ 2020 Г.

WWW.CARDIO-EUR.ASIA

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioСоматика (КардиоСоматика)

Том 11 № 2
2020

orscience.ru

«CardioСоматика (КардиоСоматика)» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере кардиологии, терапии, кардиологической и кардиосоматической реабилитации, вторичной профилактики, коморбидной патологии. Год основания журнала – 2010.

Главный редактор

Аронов Д.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
заслуженный деятель науки РФ

Заместитель главного редактора

Бубнова М.Г. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия

Арутюнов Г.П. (Москва) – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.
Барбараш О.Л. (Кемерово) – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.
Бузиашвили Ю.И. (Москва) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
Дегтярева Е.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Иоселиани Д.Г. (Москва) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
Задонченко В.С. (Москва) – д-р мед. наук, проф.Карпов Р.С. (Томск) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
Лазебник Л.Б. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Мартынов А.И. (Москва) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
Никитин Ю.П. (Новосибирск) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург) – д-р мед. наук, проф.
Шальнова С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Шестакова М.В. (Москва) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.

Редакционный совет

Болдуева С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Бритов А.Н. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Галявич А.С. (Казань) – д-р мед. наук, проф.
Гарганеева А.А. (Томск) – д-р мед. наук, проф.
Иванова Г.Е. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Закирова А.Н. (Уфа) – д-р мед. наук, проф.
Калинина А.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Кухарчук В.В. (Москва) – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.
Лямина Н.П. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.Мазаев А.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Мазаев В.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Никулина С.Ю. (Красноярск) – д-р мед. наук, проф.
Перова Н.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Релин А.Н. (Томск) – д-р мед. наук, проф.
Сыркин А.Л. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Чумакова Г.А. (Барнаул) – д-р мед. наук, проф.
Шлык С.В. (Ростов-на-Дону) – д-р мед. наук, проф.
Шульман В.А. (Красноярск) – д-р мед. наук, проф.

Международная редакционная коллегия

Belardinelli R. (Анкаона, Италия) – проф.
Burgarella F. (Бергамо, Италия) – проф.
Downey H.F. (Техас, США) – проф.Manukhina E.V. (Техас, США) – проф.
Suceveanu M.-C. (Ковасна, Румыния) – проф.
Tenenbaum A. (Тель-Авив, Израиль) – проф.
Vasiliauskas D. (Каунас, Литва) – проф.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-64546
Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
Адрес: 170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

Общий тираж: 10 тыс. экз.
Журнал распространяется бесплатно и по подписке.
Каталог «Пресса России» 13100.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 12 февраля 2019 г. № 21-р. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Все права защищены. 2020 г.

Объединённая редакция

Адрес: 127055, Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31к4
Телефон: +7 (495) 098-03-59
Сайт: orscience.ru
E-mail: or@hpm.ru

Главный редактор издательства:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научный редактор:

Е.А. Горбачева

Литературные

редакторы-корректоры:

М.Э. Витвицкая, О.В. Мелентьева

 объединённая
редакция

Издатель:

ООО «ИД Академиздат»

Адрес: 117420, Россия, Москва,
ул. Наметкина, 10А, офис 263
Телефон: +7 (495) 500-61-96
E-mail: info@t-patient.ru

Генеральный директор:

Н.В. Сафронова

Коммерческий директор:

В.С. Сафронов

Зав. редакцией:

Л.Б. Смирнова

Дизайн, верстка:

Д.А. Антонова

АКАДЕМИЗДАТ



CardioСоматика

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

Kardiosomatika (Cardiosomatics)

Vol. 11 №2
2020

orscience.ru

“CardioSomatics” – is a peer-reviewed scientific and practical periodical publication for healthcare professionals that provides a methodical, analytical, scientific and practical information on cardiology, therapy, cardiosomatic rehabilitation, secondary prevention and comorbid pathology, which is based on the principles of evidence-based medicine. The Journal was founded in 2010.

Editor-in-Chief

**Prof. Aronov D.M., MD (Moscow),
Honored Scientist of the Russian Federation**

Deputy Editor-in-Chief

Prof. Bubnova M.G., MD (Moscow)

Editorial Board

Prof. Arutyunov G.P., MD, Associate Member of Russian Academy (Moscow)
Prof. Barbarash O.L., MD, Associate Member of Russian Academy (Kemerovo)
Prof. Buziashvili Yu.I., MD, Academician of Russian Academy (Moscow)
Prof. Degtyareva E.A., MD (Moscow)
Prof. Ioseliani D.G., MD, Academician of Russian Academy (Moscow)
Prof. Zadionchenko V.S., MD (Moscow)
Prof. Karpov R.S., MD, Academician of Russian Academy (Tomsk)

Prof. Lazebnik L.B., MD (Moscow)
Prof. Martynov A.I., MD, Academician of Russian Academy (Moscow)
Prof. Nikitin Yu.P., MD, Academician of Russian Academy (Novosibirsk)
Prof. Perepech N.B., MD (Saint Petersburg)
Prof. Shalnova S.A., MD (Moscow)
Prof. Shestakova M.V., MD, Academician of Russian Academy (Moscow)

Editorial Council

Prof. Boldueva S.A., MD (Moscow)
Prof. Britov A.N., MD (Moscow)
Prof. Galyavich A.S., MD (Kazan)
Prof. Garganeeva A.A., MD (Tomsk)
Prof. Ivanova G.E., MD (Moscow)
Prof. Zakirova A.N., MD (Ufa)
Prof. Kalinina A.M., MD (Moscow)
Prof. Kukharchuk V.V., MD, Associate Member of Russian Academy (Moscow)
Prof. Lyamina N.P., MD (Saratov)

Prof. Mazaev A.P., MD (Moscow)
Prof. Mazaev V.P., MD (Moscow)
Prof. Nicoulina S.Yu., MD (Krasnoyarsk)
Prof. Perova N.V., MD (Moscow)
Prof. Repin A.N., MD (Tomsk)
Prof. Syrkin A.L., MD (Moscow)
Prof. Chumakova G.A., MD (Barnaul)
Prof. Shlyk S.V., MD (Rostov-on-Don)
Prof. Shulman V.A., MD (Krasnoyarsk)

International Editorial Board

Prof. Belardinelli R., MD (Ancona, Italy)
Prof. Burgarella F., MD (Bergamo, Italy)
Prof. Downey H.F., MD (Texas, USA)
Prof. Manukhina E.B., MD (Texas, USA)

Prof. Suceveanu M.-C., MD (Covasna, Romania)
Prof. Tenenbaum A., MD (Tel-Aviv, Israel)
Prof. Vasiliauskas D., MD (Kaunas, Lithuania)

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media

Registration number: ПИ №ФС77-64546

Publication frequency: 4 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor

Address: 82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia

Circulation: 10 000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Catalogue “Pressa Rossii” 13100.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article. Information for authors at orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content. According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner. All rights reserved. 2020.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address: 31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Website: orscience.ru

E-mail: or@hpm.ru

Editor-in-Chief of the Publishing house:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science Editor:

Ekaterina A. Gorbacheva

Literary editors-proofreaders:

Marina E. Vitvitskaya,

Olga V. Melenteva

Publisher:

ID Akademizdat

Address: 10A, Nametkina St., office 263, Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 500-61-96

E-mail: info@t-pacient.ru

General Director:

Nina V. Safronova

Commercial Director:

Vladislav S. Safronov

Managing Editor:

Ludmila B. Smirnova

Design, layout:

Darya A. Antonova

СОДЕРЖАНИЕ

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Гемодинамические и эндотелийпротективные эффекты β -адреноблокаторов у больных с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий ишемического генеза

А.Н. Закирова, Э.Р. Абдюкова, В.В. Викторов, Н.Э. Закирова,
Д.Ф. Низамова

6

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Диагностика кардиотоксических нарушений ритма сердца и проводимости у онкологических больных с применением телеметрической электрокардиографии

Н.П. Лямина, И.В. Погонченкова, С.В. Лямина

14

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Оценка влияния β -адреноблокаторов на функциональное состояние пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца: результаты сравнительного исследования

И.З. Шубитидзе, В.Г. Трегубов

19

КАРДИОХИРУРГИЯ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Сравнение результатов у пациентов с Normal Flow High Gradient и Low Flow Low Gradient после коррекции выраженного аортального стеноза процедурой Ozaki в отдаленном периоде наблюдения

В.В. Базылев, Д.С. Тунгусов, Р.М. Бабукон, Ф.Л. Бартош,

А.И. Микюляк, А.В. Горшкова

25

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

ОБЗОР

Поражения сердца у лиц с артериальной гипертензией разной степени риска: возможности диагностики и лечения

А.Н. Бритов, Е.М. Платонова, Н.А. Елисеева

33

ОБЗОР

Статины и сахарный диабет: фокус на питавастатин

С.А. Уразгильдеева

40

ГЕНЕТИКА И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА

ОБЗОР

Длина теломер лейкоцитов периферической крови как возможный прогностический маркер развития фибрилляции предсердий

С.Ю. Никулина, К.Ю. Шишкова, В.А. Шульман, А.А. Чернова,
В.Н. Максимов

50

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай синдрома такоцубо в сочетании с гипертрабекулярностью миокарда левого желудочка

С.А. Болдуева, Д.С. Евдокимов, Л.С. Евдокимова, А.Д. Хомуло

55

CONTENTS

HEART RHYTHM DISTURBANCE

ORIGINAL ARTICLE

Hemodynamic and endothelium-protective effects of beta-blockers in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation ischemic origin

Aliara N. Zakirova, Elvina R. Abdyukova, Vitalii V. Viktorov, Nelli E. Zakirova,
Dinara F. Nizamova

6

ORIGINAL ARTICLE

Telemetric electrocardiography in diagnostics of cardiotoxic heart rhythm disorders and conductivity in oncologic patients

Nadezhda P. Lyamina, Irena V. Pogonchenkova, Svetlana V. Lyamina

14

ORIGINAL ARTICLE

Assessment of the effect of β -blockers on the functional state in patients with ventricular arrhythmias: results of a comparative study

Iosif Z. Shubitidze, Vitalii G. Tregubov

19

CARDIAC SURGERY

ORIGINAL ARTICLE

Comparison of the results in Normal Flow High Gradient and Low Flow Low Gradient patients after correction of pronounced aortic stenosis with Ozaki procedure in the long-term observation

Vladlen V. Bazylev, Dmitrii S. Tungusov, Ruslan M. Babukov, Fedor L. Bartosh,
Artur I. Mikulyak, Alena V. Gorshkova

25

ARTERIAL HYPERTENSION AND HYPERLIPIDEMIA

REVIEW

Heart lesions in individuals with arterial hypertension of various risk levels: the possibility of diagnosis and treatment

Anatolii N. Britov, Elena M. Platonova, Nina A. Eliseeva

33

REVIEW

Statins and diabetes: focus on pitavastatin

Soreia A. Urazgildeeva

40

GENETICS AND HEART DISEASE

REVIEW

Peripheral blood leukocyte telomere length as a possible prognostic marker for the development of atrial fibrillation

Svetlana Iu. Nikulina, Ksenya Iu. Shishkova, Vladimir A. Shul'man,
Anna A. Chernova, Vladimir N. Maksimov

50

CLINICAL CASE

A clinical case of takotsubo syndrome in combination with left ventricular hypertrabeculation

Svetlana A. Boldueva, Dmitrii S. Evdokimov, Larisa S. Evdokimova,
Arina D. Khomulo

55

Гемодинамические и эндотелийпротективные эффекты β -адреноблокаторов у больных с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий ишемического генеза

А.Н. Закирова[✉], Э.Р. Абдюкова, В.В. Викторов, Н.Э. Закирова, Д.Ф. Низамова
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия
[✉]zinfira.67@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценить влияние β -адреноблокаторов (β -АБ) на ремоделирование миокарда и адгезивную функцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП) ишемического генеза.

Материал и методы. В исследование включены 77 пациентов с ХСН II–III функционального класса и ФП, ранее перенесших крупноочаговый Q-инфаркт миокарда. Больные были рандомизированы на две группы, сопоставимые по клинико-инструментальной характеристике и однородные – по базисной терапии ХСН и ФП, включающие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты альдостерона, диуретики, сердечные гликозиды, антикоагулянты. В 1-ю группу включены 40 пациентов, которые в течение 24 нед принимали карведилол в составе базисной терапии ХСН и ФП, во 2-ю – 37 больных, получавших метопролола тартрат. В работе использованы клинико-инструментальные (эхокардиография, тест с 6-минутной ходьбой, шкала оценки клинического состояния) и иммуноферментные (анализ уровня растворимых молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 и sE-селектина) методы исследования.

Результаты. Применение карведилола – некардиоселективного β -АБ, осуществляющего α_1 , β_1 и β_2 -адреноблокаду, и β_1 -селективного, короткодействующего β -АБ метопролола тартрата в составе базисной терапии улучшало клиническое состояние и физическую работоспособность пациентов с ХСН и ФП. Установлено, что карведилол более значимо, чем метопролол, влияет на состояние внутрисердечной гемодинамики, замедляет процессы ремоделирования левого предсердия и левого желудочка, повышает сократительную функцию миокарда. Карведилол в составе базисной терапии уменьшает адгезивность эндотелия и ингибирует гиперэкспрессию молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 и sE-селектина, а при использовании метопролола тартрата отмечена лишь тенденция к снижению этих показателей.

Заключение. Карведилол в составе базисной терапии ХСН и ФП оказывает существенные эндотелийпротективные и клинико-гемодинамические эффекты, позитивно влияет на адгезивную функцию эндотелия и процессы ремоделирования левого предсердия и левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, карведилол, ремоделирование миокарда, молекулы межклеточной адгезии.

Для цитирования: Закирова А.Н., Абдюкова Э.Р., Викторов В.В. и др. Гемодинамические и эндотелийпротективные эффекты β -адреноблокаторов у больных с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий ишемического генеза. CardioСоматика. 2020; 11 (2): 6–13. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200230

Original Article

Hemodynamic and endothelium-protective effects of beta-blockers in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation ischemic origin

Aliara N. Zakirova[✉], Elvina R. Abdjukova, Vitalii V. Viktorov, Nelli E. Zakirova, Dinara F. Nizamova
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
[✉]zinfira.67@mail.ru

Abstract

Aim. To evaluate the effect of β -blockers (BB) on myocardial remodeling and endothelial adhesive function in patients with chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF) of ischemic origin.

Material and methods. The study included 77 patients with functional class II–III CHF and AF who had previously suffered a large-focal Q-myocardial infarction. Patients were randomized into 2 groups, comparable in clinical and instrumental characteristics and homogeneous in basic therapy of CHF and AF. Group 1 included 40 patients who took carvedilol for 24 weeks as part of the basic therapy of CHF and AF, and group 2 included 37 patients who received metoprolol tartrate. We used clinical and instrumental (echocardiography, 6-minute walking test, clinical assessment scale) and enzyme immunoassay (analysis of the level of soluble molecules of intercellular adhesion sVCAM-1 and sE-selectin) research methods.

Results. The use of carvedilol – a non-cardioselective BB that performs α_1 , β_1 and β_2 -adrenoblockade, and β_1 -selective, short-acting BB – metoprolol tartrate as part of basic therapy improved the clinical condition and physical performance of patients with CHF and AF. It was found that carvedilol more significantly than metoprolol affects the state of intracardiac hemodynamics, slows down the processes of remodeling of the left atrium and left ventricle, increases the contractile function of the myocardium. Carvedilol as part of basic therapy reduces endothelial adhesion and inhibits the overexpression of intercellular adhesion molecules sVCAM-1 and sE-selectin, and when using metoprolol tartrate, there is only a tendency to decrease these indicators.

Conclusion. Carvedilol as part of the basic therapy of CHF and AF has significant endothelial-protective and clinical-hemodynamic effects, positively affects the adhesive function of the endothelium and the processes of left atrium and left ventricle remodeling.

Key words: chronic heart failure, atrial fibrillation, carvedilol, myocardial remodeling, intercellular adhesion molecules.

For citation: Zakirova A.N., Abdyukova E.R., Viktorov V.V. et al. Hemodynamic and endothelium-protective effects of beta-blockers in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation ischemic origin. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (2): 6–13. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200230

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы, прежде всего ишемической болезни сердца (ИБС), снижающим качество жизни и обуславливающим высокую смертность больных [1–4]. По данным Европейского общества кардиологов, 1–2% взрослого населения экономически развитых стран имеют ХСН, а среди лиц старше 70 лет этот показатель достигает 10% и более [2]. В Российской Федерации, по результатам российского эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН, около 7% населения (7,9 млн человек) страдают ХСН [5].

Одной из основных сопутствующих патологий у пациентов с ХСН является фибрилляция предсердий (ФП). По данным популяционных исследований до 20% пациентов с ХСН имеют ту или иную форму ФП, которая значимо ухудшает прогноз и увеличивает смертность от всех причин [5, 6]. Значительная часть пациентов с ХСН имеют сниженную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и предрасположена к возникновению ФП вследствие нейрогуморальных изменений, а увеличенное давление наполнения ЛЖ ведет к дилатации левого предсердия (ЛП) и фиброзу, что ускоряет прогрессирование ФП [7]. В большинстве рандомизированных исследований, выполненных у больных с ХСН, показано, что дебют ФП увеличивает общую смертность, являясь независимым предиктором смертности у пациентов с ХСН [8]. Поэтому, несмотря на увеличение средней продолжительности жизни населения планеты, заболеваемость ХСН и ФП в ближайшие годы, по мнению экспертов, будет неуклонно расти [9].

Важная роль в развитии ХСН принадлежит гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой системы (САС) [1]. Адренергическая стимуляция вместе с постоянной активацией РААС вызывает тахикардию и периферическую вазоконстрикцию, способствует апоптозу кардиомиоцитов, ведет к прогрессирующему ремоделированию миокарда [10].

В последние десятилетия в дополнение к гемодинамической и нейрогуморальной концепциям развития ХСН широкое развитие получила теория эндотелиальной дисфункции [11, 12], характеризующейся дисбалансом вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов [13, 14], повышенной экспрессией молекул межклеточной адгезии [15, 16].

В ряде исследований при сердечно-сосудистых заболеваниях выявлены значимые нарушения эндотелиальной функции, прямо коррелирующие с повышением экспрессии молекул межклеточной адгезии VCAM-1 и E-селектина, обеспечивающих клеточный контакт и адгезию клеток на эндотелии [17, 18]. Выраженные проявления эндотелиальной дисфункции установлены при многих заболеваниях сердечно-со-

судистой системы: при атеросклерозе и ИБС [19], стабильной и нестабильной стенокардии [20–22], остром коронарном синдроме [23], артериальной и легочной гипертензии [24, 25].

В то же время в литературе имеются лишь отдельные работы, касающиеся оценки функции эндотелия у пациентов с систолической и диастолической сердечной недостаточностью [26, 27], а также у больных с ХСН в сочетании с ФП [28].

Важным аспектом проблемы ХСН и ФП являются поиск и разработка новых подходов к лечению с использованием средств, влияющих на процессы ремоделирования миокарда и адгезивную функцию эндотелия.

Многочисленные эффекты β -АБ, их влияние на САС стали основанием для их широкого использования при ХСН. В крупных проспективных рандомизированных исследованиях (COPERNICUS, CAPRICORN) доказана способность карведилола, осуществляющего α_1 , β_1 и β_2 -адреноблокаду, уменьшать смертность у больных с ХСН [29, 30]. Европейское сравнительное исследование карведилола и метопролола тартрата (COMET), выполненное у пациентов с ХСН в сочетании с ФП, выявило превосходство всесторонней β -блокады с использованием карведилола над изолированной β_1 -блокадой у больных с ХСН [31]. Результаты крупных рандомизированных исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии β -АБ на течение и прогноз больных с ХСН и ФП [29–31], однако механизмы их позитивного действия раскрыты недостаточно, не определены их эндотелийпротективные и гемодинамические эффекты.

В настоящее время в литературе широко представлены данные о благоприятном влиянии медикаментозной терапии на функциональное состояние эндотелия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [32]. Наиболее глубоко изучены эндотелийпротективные эффекты статинов у пациентов с ИБС и при коронарном атеросклерозе [33, 34], определены возможности коррекции эндотелиальной дисфункции при использовании блокаторов РААС у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) и артериальной гипертензией [35, 36]. Отдельные исследования посвящены оценке нарушений функции эндотелия у пациентов с ИБС и их коррекции с использованием β -АБ [37].

Цель исследования – сравнительная оценка влияния карведилола и метопролола тартрата в составе базисной терапии ХСН на ремоделирование ЛП и ЛЖ, адгезивную функцию эндотелия у пациентов с ХСН и ФП ишемического генеза.

Материал и методы

В исследование включены 77 пациентов с ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA и ФП ишемического генеза, которые раз-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ХСН и ФП (n=77)		
Показатель	Карведилол	Метопролол
Число больных	40	37
Возраст, лет	58,7±2,17	59,9±3,21
Пол, мужчины/женщины	36/4	34/3
Q-ИМ в анамнезе	40 (100%)	37 (100%)
Тест с 6-минутной ходьбой, м	236,7±12,11	241,6±11,81
ФВ ЛЖ, %	38,0±2,11	40,4±1,82
Терапия ХСН		
ИАПФ	40 (100%)	37 (100%)
Диуретики	37 (92,5%)	34 (92%)
Верошпирон	39 (97,5%)	36 (97,3%)
Дигоксин	13 (32,5%)	12 (32,4%)
Дабигатран	21 (52,5%)	19 (47,5%)
Варфарин	19 (51,3%)	18 (48,6%)

вивались вследствие перенесенного в прошлом Q-образующего ИМ (Q-ИМ), подтвержденного документально, и хронической ИБС со стенокардией напряжения II ФК. Возраст больных колебался от 45 до 70 лет (средний возраст 59,6±2,4 года), среди них 70 мужчин и 7 женщин.

Критерии включения в исследование:

- наличие ХСН II–III ФК на фоне перенесенного ранее Q-ИМ и хронической ИБС, подтвержденное наличием типичных симптомов и признаков сердечной недостаточности, снижением ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии;
- постоянная форма ФП;
- стабильное состояние больного в течение 2 нед и более на фоне базисной терапии ХСН;
- письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- ХСН неишемической этиологии;
- ИМ, инсульт или реваскуляризация миокарда менее чем за 3 мес до включения в исследование;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- неконтролируемая АГ;
- тяжелые заболевания легких, печени, почек;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- стандартные противопоказания к назначению β-АБ.

Диагноз ИБС подтверждали клинически, по данным анамнеза и амбулаторных карт и/или по результатам нагрузочных тестов и/или суточного мониторирования электрокардиограммы, в соответствии с клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение хронической ИБС» Минздрава России (2013 г.) [38]. Диагноз ХСН устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (V пересмотр, 2017 г.) [39]. ФК ХСН определяли по результатам теста 6-минутной ходьбы [40].

Больные с ХСН и ФП были рандомизированы конвертным методом на две группы, которые были сопоставимы по клинико-инструментальной характеристике и однородны по проводимой базисной терапии. Первую группу составили 40 пациентов (36 мужчин и 4 женщины), получавших карведилол (Акридил, «Акрихин»), во вторую вошли 37 больных (34 мужчины и 3 женщины), принимавших метопролола тартрат (Эгилон, «Эгис»).

Структура выполненной работы и выбор β-АБ осуществлялись в соответствии с дизайном рандомизированного исследования COMET, в котором также

наблюдались пациенты с ХСН и ФП при длительной терапии карведилолом и метопролола тартратом.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, частоте перенесенного Q-ИМ, тяжести течения ХСН и толерантности к физической нагрузке, по показателю ФВ ЛЖ и базисной терапии (табл. 1). В соответствии с Российскими рекомендациями по ХСН [39] базисная терапия пациентов с ХСН и ФП включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (эналаприл: стартовая доза – 2,5 мг × 2; терапевтическая доза – 10 мг × 2); антагонисты альдостерона (верошпирон: стартовая доза – 12,5–25 мг; терапевтическая доза – 25–50 мг); диуретики (торасемид: стартовая доза – 5–10 мг; терапевтическая доза – 10–20 мг); дигоксин – малые дозы (0,125–0,25 мг).

У пациентов с ХСН и ФП, имеющих высокий риск развития инсульта и тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS-VASC 2–3 балла, применяли новый пероральный антикоагулянт дабигатран 150 (110) мг × 2 или варфарин под контролем междунородного нормализованного отношения (2,0–3,0).

Сформированные группы больных с ХСН были сопоставимы по клинико-гемодинамической характеристике, а также являлись однородными по проводимой базисной терапии, при этом пациенты с ХСН в обеих группах применяли сравнимые дозы препаратов.

Протокол исследования предусматривал 3 этапа наблюдения: периоды скрининга и рандомизации, титрования дозы и поддерживающей терапии. Длительность двух последних периодов составила 24 нед. Дозы β-АБ при их титровании повышались медленно, не чаще 1 раза в 2 нед, а при гипотонии (систолическое артериальное давление – САД < 90 мм рт. ст.) и нестабильном состоянии (прогрессирование ХСН) промежуточные титрования увеличивались (1 раз в 4 нед). Карведилол назначали в начальной дозе 3,125 мг 2 раза в сутки. После оценки эффекта первой дозы карведилола проводилось ступенчатое титрование дозы: 12,5, 25 и 50 мг/сут. Метопролол применяли в начальной дозе 12,5 мг 2 раза в сутки со ступенчатым титрованием дозы 25, 50 и 100 мг/сут. При нестабильности состояния пациентов и нарастании симптомов ХСН увеличивали дозу диуретиков (торасемид 10–25 мг) и ИАПФ (эналаприл 10–15 мг), при неэффективности этих мероприятий – снижали дозу β-АБ. После стабилизации состояния пациентов терапия β-АБ возобновлялась, начиная с минимальной – стартовой дозы препарата.

Согласно Российским рекомендациям по ХСН [39], при таком медленном темпе титрования дозы β-АБ с промежуточными периодами титрования доз до 4 нед и более оптимальная (целевая) доза β-АБ может быть достигнута лишь к 24-й неделе терапии, при этом только у части больных с ХСН, что и показано в нашей работе. Суточная доза карведилола у 8,1% пациентов составила 12,5 мг, у 51,4% – 25 лет и у 40,5% – 50 лет. Суточная доза метопролола тартрата у 75% больных равнялась 25 мг/сут; у 52,5% – 50 мг/сут и у 40% – 100 мг/сут. Полученные нами результаты согласуются с мнением экспертов и данными Российских рекомендаций по ХСН [39], в которых указано, что у каждого больного с ХСН имеется своя оптимальная дозировка β-АБ, что обосновывает необходимость проведения более длительных наблюдений.

В динамике лечения учитывали сумму баллов по шкале оценки клинического состояния больных (ШОКС), динамику ФК ХСН, тест с 6-минутной ходьбой, оценивали частоту сердечных сокращений

Таблица 2. Влияние β-АБ на клиническое состояние и показатели ремоделирования миокарда у больных с ХСН и ФП ишемической этиологии

Показатель	Карведилол (n=40)		Метопролол (n=37)	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
	1	2	3	4
ЧСС, уд/мин	110,8±17,21	63,3±2,75 ^a	109,2±15,80	65,4±5,13 ^a
САД, мм рт. ст.	133,6±3,74	125,4±3,83	131,8±3,82	124,6±3,86
ДАД, мм рт. ст.	82,4±2,49	77,6±2,84	81,6±2,47	76,4±2,88
ШОКС, баллы	10,9±1,42	4,1±0,27 ^a	10,7±1,54	6,3±0,82 ^a
Тест 6-минутной ходьбы, м	236,7±12,10	364,4±15,42 ^{ab}	241,6±11,81	314,3±14,20 ^a
ФВ ЛЖ, %	38,0±2,11	49,6±1,70 ^a	40,4±1,81	43,9±2,32
КДО, мл	164,4±8,31	131,6±7,80 ^{ab}	160,6±8,22	155,8±7,60
КСО, мл	96,6±4,91	69,2±4,72 ^{ab}	94,2±5,23	83,9±4,51
ИС	0,72±0,03	0,68±0,04	0,71±0,02	0,69±0,05
ОТС	0,30±0,01	0,35±0,02 ^a	0,31±0,01	0,33±0,02
МС, дин/см ²	191,4±10,61	149,7±10,20 ^a	184,2±10,11	163,2±9,80
ИММ ЛЖ, г/м ²	189,2±9,60	159,7±8,21 ^a	178,3±9,82	161,8±8,61
ПЗР ЛП, см	4,65±0,21	4,01±0,14 ^a	4,55±0,18	4,3±0,15
ПпР ЛП, см	4,84±0,21	4,22±0,15 ^a	4,72±0,19	4,46±0,16
ПрР ЛП, см	5,85±0,13	5,76±0,16	5,8±0,11	5,72±0,13
ИС ЛП	0,83±0,02	0,76±0,01	0,81±0,03	0,78±0,01
иОЛП, мл	37,5±2,11	27,8±1,80 ^a	35,8±1,91	31,5±1,73

Примечание: а – различия между 1 и 2, 3 и 4-й группами, б – между 2 и 4-й группами ($p < 0,05$).

(ЧСС) и уровни САД и диастолического артериального давления (ДАД).

Исследование внутрисердечной гемодинамики проведено методом эхокардиографии на аппарате HDI 5000 SONOST (ATL, США) с оценкой конечных систолических и диастолических объемных показателей (конечный диастолический объем – КДО, конечный систолический объем – КСО), индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографистов. Анализировали структурно-геометрические параметры ремоделирования ЛП и ЛЖ: переднезадний размер (ПЗР) ЛП, поперечный размер (ПпР) ЛП, продольный размер (ПрР) ЛП, индекс сферичности (ИС) ЛП и ЛЖ в диастолу; индекс объема ЛП (иОЛП) в диастолу; относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ; миокардиальный стресс (МС) в диастолу.

Исследование уровней растворимых молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 и sE-селектина проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем (Bender MedSystems, Австрия). Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерного пакета программ Statistica для Windows 8. При статистическом анализе материала данные были представлены в виде $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, а SD – стандартное отклонение. Достоверность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Применение β-АБ в составе базисной терапии ХСН (ИАПФ, антагонисты альдостерона, диуретики, дигоксин и антикоагулянты) в течение 24 нед существенно улучшило клиническое состояние пациентов с ХСН и постоянной формой ФП (табл. 2). Согласно ШОКС, количество баллов в группе больных, получавших как карведилол, так и метопролол, значимо снизилось в 2,7 и 1,7 раза по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$).

Дистанция 6-минутной ходьбы, ассоциированная с ФК ХСН [41], при использовании карведилола и препаратов базисной терапии увеличилась на 53,9% ($p < 0,05$), а при длительном приеме метопролола – на 30% ($p < 0,05$). При этом установлено, что у пациентов с ХСН, получавших карведилол, имелись значимые преимущества в повышении толерантности к физической нагрузке по сравнению с данными лиц, принимавших метопролол (13,7%; $p < 0,05$).

Между тем состав базисной терапии, включающий ИАПФ, антагонисты альдостерона, диуретики, сердечные гликозиды и антикоагулянты, был сопоставим по препаратам и сравним по использованным дозам этих средств в наблюдаемых группах. При лечении β-АБ в сочетании с дигоксином у пациентов с ХСН и ФП отмечено существенное снижение ЧСС ($p < 0,05$), а при использовании β-АБ в дополнение к ИАПФ, антагонистам альдостерона и диуретикам у пациентов с ХСН наметилась тенденция к снижению уровней САД и ДАД ($p > 0,05$).

Позитивное влияние β-АБ и комплексной базисной терапии на клиническое течение заболевания сопровождалось снижением ФК ХСН и улучшением структурно-функционального состояния миокарда (см. табл. 2). Наиболее существенные гемодинамические сдвиги достигнуты при использовании базисной терапии ХСН с применением карведилола: значимо уменьшились параметры КДО и КСО ЛЖ, ИММ ЛЖ (20; 28,4; 15,6%; $p < 0,05$). Показатели КДО и КСО ЛЖ при лечении карведилолом в составе базисной терапии ХСН были на 18,4 и 21,2% ниже, чем параметры у больных, получавших метопролола тартрат ($p < 0,05$).

Одновременно у пациентов, пролеченных карведилолом в сочетании с ИАПФ и антагонистами альдостерона, отмечено повышение ФВ и снижение МС ЛЖ (23,2; 21,7%; $p < 0,05$), а также имелась тенденция к сохранению более выгодной, эллипсоидной формы ЛЖ. Кроме того, у больных с ХСН, получающих карведилол в составе базисной терапии, отмечалось значимое уменьшение показателей ПЗР ЛП (13,8%; $p < 0,05$).

Таблица 3. Влияние β -АБ на уровни молекул межклеточной адгезии у больных с ХСН и ФП ишемического генеза

Показатель, группа	Контроль (n=25)	Карведилол (n=40)		Метопролол (n=37)	
		исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
		1	2	3	4
sVCAM-1, нг/мл	560,8±24,40	762,1±25,50 ^a	572,2±17,71 ^{6a}	769,8±32,22 ^a	688,0±29,61 ^a
sE-селектин, нг/мл	38,2±5,81	78,6±9,82 ^a	49,6±6,21 ^{6a}	77,4±8,61 ^a	69,8±6,32 ^a

Примечание: а – различия с контролем; б – между 1 и 2, 3 и 4-й группами; в – между 2 и 4-й группами ($p < 0,05$).

и ПпР ЛП (12,8%; $p < 0,05$). Эти гемодинамические сдвиги сопровождался существенным снижением параметров иОЛП (25,8%; $p < 0,05$) при тенденции к уменьшению величины ИС ЛП ($p > 0,05$). В то же время у пациентов, получавших метопролола тартрат в составе базисной терапии ХСН, зарегистрирована только тенденция к изменению показателей внутрисердечной гемодинамики ($p > 0,05$).

Установлено, что исходно уровень молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 и sE-селектина у больных с ХСН и ФП ишемического генеза был достаточно высоким, в 1,4 и 2,1 раза соответственно отличался от контроля ($p < 0,05$); табл. 3. Карведилол при длительном приеме в составе базисной терапии не только вызывал благоприятные клинико-гемодинамические эффекты, но и оказывал существенное воздействие на адгезивную функцию эндотелия. Эндотелийпротективные эффекты карведилола характеризовались уменьшением у больных с ХСН экспрессии молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 на 25% и sE-селектина на 36,9% по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$), что было на 20,2% и 40,7% ($p < 0,05$) ниже, чем у больных, получавших метопролол.

Между тем у пациентов с ХСН при длительном применении метопролола тартрата отмечена тенденция к снижению уровня растворимых молекул межклеточной адгезии, однако эти изменения были незначимыми ($p > 0,05$).

Побочные эффекты β -АБ [брадикардия (ЧСС < 50 уд/мин), гипотония (САД < 90 мм рт. ст.), усугубление признаков сердечной недостаточности], слабость и сонливость отмечены у 2,5% пациентов, получавших карведилол, и у 5,4% больных, использовавших метопролол. В начале лечения у 3 больных, получавших метопролол, наблюдалось кратковременное усугубление ХСН, купировавшееся увеличением дозы ИАПФ и диуретиков, временным снижением дозы препарата. При брадикардии и гипотонии замедляли темпы титрования и дозы β -АБ до стабилизации артериального давления. Ни в одном случае не потребовалось отмены β -АБ.

Обсуждение

Ремоделирование миокарда с увеличением объемов и ИММ ЛЖ, развивающееся на фоне нарушений сократительной функции и дилатации ЛЖ, играет важную роль в формировании клинического течения и исхода ХСН, а длительное применение β -АБ в сочетании с ИАПФ может замедлить процесс ремоделирования ЛЖ и способствовать его регрессу, улучшая прогноз и предотвращая прогрессирование заболевания [28–31].

Значимый интерес исследователей направлен на изучение функциональных особенностей ЛП, учитывая его важнейшие функции: с одной стороны, ЛП является резервуаром, принимающим кровь из легочных вен во время систолы желудочков, с другой – ЛП выполняет насосную функцию, обуславливая 25% ударного объема ЛЖ за счет активного опустошения

в конце диастолы желудочков. Естественно, значимость ЛП как помпы очень возрастает при снижении функции ЛЖ, особенно при ХСН [41]. В ряде исследований [42], посвященных оценке ЛП при ФП, представлены лишь его размеры, оставляя объемные показатели ЛП за рамками исследований.

В нашей работе применение карведилола в составе базисной терапии ХСН более существенно, чем действие метопролола тартрата, влияло на процессы ремоделирования миокарда, способствуя значимому уменьшению ПЗР ЛП и ПпР ЛП, снижению КДО и КСО, ИММ ЛЖ, повышению ФВ и снижению МС ЛЖ. При анализе геометрии ЛП в группе пациентов, получавших карведилол, выявлено уменьшение показателя ИС ЛП, который по аналогии с ИС ЛЖ отражает степень ремоделирования ЛП и определяется отношением поперечного размера полости к продольному размеру. Следовательно, при уменьшении ИС ЛП происходит преобладание его продольного размера над поперечным. При использовании карведилола в составе базисной терапии ХСН уменьшение иОЛП было наиболее значимым, чем при лечении метопрололом. Позитивные гемодинамические эффекты, отмеченные при комплексном лечении с использованием карведилола в составе базисной терапии, сопровождалось улучшением клинического состояния больных, снижением ФК ХСН и повышением толерантности к физической нагрузке. Полученные результаты соответствуют данным ряда клинических работ, в том числе проведенных нами ранее, в которых показано более значимое влияние карведилола на ФВ ЛЖ по сравнению с метопрололом [29, 43]. Следует полагать, что более выраженные кардиопротективные эффекты карведилола смогли обеспечить его преимущество в снижении смертности у больных с ХСН по сравнению с действием метопролола тартрата в исследовании СОМЕТ [31].

В литературе имеются сведения, что сочетание ХСН и ФП способствует возникновению и прогрессированию эндотелиальной дисфункции [29, 44, 45, 50, 51]. В то же время известно, что функциональная активность эндотелия во многом зависит от клеточных молекул межклеточной адгезии [17, 18], гиперсекреция которых на мембранах эндотелиальных клеток отражает процесс активации эндотелия. В настоящее время установлено, что эндотелиальные клетки экспрессируют E-селектин и VCAM-1 [18–22], а индуцируют их активность провоспалительные цитокины интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли α . E-селектин – эндотелиальная лейкоцитарная адгезивная молекула, его синтез строго специфичен для эндотелиальных клеток [20, 45]. Гиперэкспрессия E-селектина характерна только для активированного эндотелия, другие же молекулы адгезии могут экспрессироваться как эндотелиальными, так и другими клетками. VCAM-1 экспрессируется эндотелием капилляров и венул, обеспечивает адгезию лимфоцитов, моноцитов, НС-клеток, эозинофилов и базофилов [15–19]. При ХСН содержание адгезивных молекул

кул существенно повышается [46, 47], в частности, растворимых в крови sVCAM, sICAM-1, sP- и sE-селектинов, что приводит к более легкой миграции лейкоцитов через эндотелий и инфильтрации сосудов нейтрофилами/макрофагами. Ранее нами показано, что гиперэкспрессия молекул межклеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина наблюдается и у больных с ИБС, которая сопряжена с тяжестью течения заболевания [45].

В данной работе установлено, что карведилол в составе комплексной терапии ХСН оказывал существенное воздействие на содержание sVCAM-1, синтезируемой и экспрессируемой сосудистым эндотелием, и значимо влиял на уровень sE-селектина, гиперэкспрессия которых зарегистрирована у больных с ХСН и ФП исходно. В связи с этим молекулы межклеточной адгезии, синтезируемые и экспрессируемые сосудистым эндотелием, могут быть признаны гуморальными маркерами дисфункции эндотелия.

Таким образом, использование карведилола в составе базисной терапии улучшает клиническое состояние больных с ХСН и ФП ишемического генеза, повышает толерантность к физической нагрузке, позитивно влияет на процессы ремоделирования ЛП и ЛЖ, ингибирует синтез sE-селектина и sVCAM-1. Полученные результаты, по-видимому, взаимосвязаны с уникальными свойствами карведилола, осуществляющего всестороннюю α_1 , β_1 - и β_2 -адреноблокаду.

Его преимущества объясняются и тем, что карведилол обладает дополнительными свойствами, такими как антиоксидантная активность, антипролиферативные, антиапоптотические, эндотелийпротективные и иммуномодулирующие эффекты, которые самостоятельно могут уменьшить нежелательные проявления гиперактивации САС [29–31, 46–49].

Заключение

Комплексная базисная терапия ХСН с применением β -АБ улучшает клиническое состояние и повышает толерантность к физической нагрузке, замедляет прогрессирование заболевания у пациентов с ХСН и ФП ишемического генеза. Карведилол более значимо, чем метопролол тартрат, влияет на состояние внутрисердечной гемодинамики и процессы ремоделирования ЛП и ЛЖ, уменьшает степень сферификации левых камер сердца, повышает сократительную функцию миокарда.

Карведилол при его использовании в составе базисной терапии больных с ХСН и ФП оказывает существенные эндотелийпротективные эффекты, уменьшает адгезивность эндотелия, способствуя ингибированию гиперэкспрессии sVCAM-1 и sE-селектина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Braunwald E. Heart failure. JASS. Heart failure 2013; 1 (1): 1–20.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker D et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37 (27): 2129–200.
3. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Нарусов О.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. Кардиол. вестн. 2016; 2: 3–33.

[Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Narusov O.Yu. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi i ostroi serdechnoi nedostatochnosti. Kardiolog. vestn. 2016; 2: 3–33 (in Russian).]

4. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (86): 8–164.
[Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii OSSN-RKO-RNMOT. Serdechnaia nedostatochnost': khronicheskaiia (KhSN) i ostraiia dekompensirovannaiia (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiya. 2018; 58 (86): 8–164 (in Russian).]
5. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная недостаточность. 2006; 7 (1): 4–7.
[Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. et al. Rasprostranennost' khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii – dannye EPOkha-KhSN. Serdechnaia nedostatochnost'. 2006; 7 (1): 4–7 (in Russian).]
6. Rasoul D, Liaei F, Sban S et al. The Decentral Relationship between Heart Failure and Atrial Fibrillation – A Large Population Study. Heart 2016; 102 (Suppl.16): A7; L-A8.
7. Ускач Т.М., Терещенко С.Н., Павленко Т.А. и др. Модуляция сердечной сократимости как возможность терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2019; 59 (2S): 4–14.
[Uskach T.M., Tereshchenko S.N., Pavlenko T.A. et al. Moduliatsiia serdechnoi sokratimosti kak vozmozhnost' terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u patsientov s sinusovym ritmom i fibrillatsiei predserdii. Kardiologiya. 2019; 59 (2S): 4–14 (in Russian).]
8. Gareva W, Piotrowicz K, Mcnütt S, Moss AJ. Implantable Cardioverter-Defibrillator Efficacy in patients with Heart Failure and Left Ventricle Dysfunction (from the Madit II Population). Am J Cardiol 2005; 95 (12): 1487–91.
9. Liang JJ, Callans DJ. Ablation For Atrial Fibrillation in heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Cardiac Fail Rev 2018; 4 (1): 1.
10. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. Кардиология. 2008; 2: 6–16.
[Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. Lechenie serdechnoi nedostatochnosti v XXI veke: dostizheniia, voprosy i uroki dokazatel'noi meditsiny. Kardiologiya. 2008; 2: 6–16 (in Russian).]
11. Park K-H, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. J Korean Med Sci 2015; 30 (9): 1213–25.
12. Бабушкина И.В., Сергеева А.С., Пивоваров Ю.Н. и др. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия. Кардиология. 2015; 55 (2): 82–8.
[Babuschkina I.V., Sergeeva A.S., Pivovarov Yu.N. et al. Strukturnye i funktsional'nye osobennosti sosudistogo endoteliia. Kardiologiya. 2015; 55 (2): 82–8 (in Russian).]
13. Davenport AP, Hyndman KA, Dbaun N et al. Endothelin. Pharmacol Rev 2016; 68 (2): 357–418.
14. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А. и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. Acta Biologica Sibirica. 2016; 2 (1): 21–40.
[Vorob'eva E.N., Vorob'ev R.I., Sbarlaeva E.A. et al. Disfunktsiia endoteliia pri serdechno-sosudistykh zabolevaniakh: faktory riska, metody diagnostiki i korrektsii. Acta Biologica Sibirica. 2016; 2 (1): 21–40 (in Russian).]
15. Oliveira GH. Novel serologic markers of cardiovascular risk. Curr Atheroscler Rep 2005; 7: 148–54.

16. Белокопытова И.С., Москалец О.В., Палеев Ф.Н., Зотова О.В. Диагностическое значение растворимых молекул адгезии sICAM-1 и vICAM-1 при ишемической болезни сердца. Атеросклероз и дислипидемии. 2013; 4: 62–5. [Belokopytova I.S., Moskalets O.V., Paleev F.N., Zotova O.V. Diagnostic value of soluble adhesion molecules sICAM-1 and vICAM-1 in ischemic heart disease. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2013; 4: 62–5 (in Russian)]
17. Brevetti G et al. High levels of adhesion molecules are associated with impaired endothelium dependent vasodilation in patients with peripheral arterial disease. *Thromb Haemost* 2001; 85 (1): 63–6.
18. Tretjakovs P, Jurka A, Bormane I et al. Circulating adhesion molecules, matrix metalloproteinase-9, plasminogen activator-inhibitor-1, and myeloperoxidase in coronary artery disease patients with stable and unstable angina. *Clin Chim Acta* 2012; 413 (1–2): 25–9.
19. Москалев А.В., Рудой А.С., Ангел А.В. Характеристика отдельных иммунологических аспектов атерогенеза. *Вестн. Российской военной медицинской академии*. 2017; 1 (57): 205–9. [Moskalev A.V., Rudoi A.S., Angel A.V. Kharakteristika otdel'nykh immunologicheskikh aspektov aterogeneza. *Vestn. Rossijskoi voennoi meditsinskoi akademii*. 2017; 1 (57): 205–9 (in Russian)]
20. Жито А.В., Юсупова А.О., Привалова Е.В. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: Е-селектин, эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе, в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2019; 15 (6): 892–9. [Zbito A.V., Jusupova A.O., Privalova E.V. et al. Markery endotelial'noi disfunktsii: E-selektin, endotelin-1 i faktor fon Villebranda u patsientov s ishemicheskoj bolezn'ju serdca, v tom chisle, v sobetanii s sakharным diabetom 2 tipa. *Ratsion. farmakoterapija v kardiologii*. 2019; 15 (6): 892–9 (in Russian)]
21. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret I. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 170: 191–203.
22. Kruszelnicka O, Chyrchel B, Golay A et al. Differential associations of circulating asymmetric dimethyl arginine and cell adhesion molecules with metformin use in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary artery disease. *Amino Acids* 2015; 47 (9): 1951–9.
23. Петрищев Н.Н., Важна А.В., Сапегин А.А. и др. Диагностическая значимость определения содержания факторов повреждения эндотелия для оценки выраженности эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме. *Клиническая больница*. 2015; 1 (11): 41–5. [Petrishev N.N., Vazhna A.V., Sapegin A.A. et al. Diagnosticheskaia znachimost' opredeleniia soderzhanii faktorov povrezhdeniia endotelii dlia otsenki vyrazhenosti endotelial'noi disfunktsii pri ostrom koronarном синдроме. *Klinicheskaja bol'nitsa*. 2015; 1 (11): 41–5 (in Russian)]
24. Mordi I, Mordi N, Delles C, Tzemos N. Endothelial dysfunction essential hypertension. *J Hypertension* 2016; 34 (8): 1464–72.
25. Shao D, Park JES, Wort SJ. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Res* 2011; 63 (6): 504–11.
26. MЯnzel T, Gori T, Keane JF et al. Pathophysiological role of oxidative stress and endothelial dysfunction in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur Heart J* 2015; 36 (38): 2555–64.
27. Самалиук М.О., Григорьева Н.Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*. 2019; 59 (39): 4–9. [Samaliuk M.O., Grigor'eva N.Yu. Otsenka endotelial'noi disfunktsii i vozmozhnosti ee korrektsii na sovremenном etape u bol'nykh serdечно-sosudistyimi zabolevaniiami. *Kardiologija*. 2019; 59 (39): 4–9 (in Russian)]
28. Закирова А.Н., Абдюкова Э.Р. Влияние β-адреноблокаторов на ремоделирование миокарда и адгезивную функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2010; 3 (50): 11–5. [Zakirova A.N., Abdjukova E.R. Vliianie β-adrenoblokatorov na remodelirovanie miokarda i adgeziivnuju funktsiju endotelii u bol'nykh ishemicheskoj bolezn'ju serdca, oslozhennoj khronicheskoi serdечноj nedostatocnost'ju i fibrillatsiej predserdii. *Kardiologija*. 2010; 3 (50): 11–5 (in Russian)]
29. Packer M, Coats AJ, Fowler MV et al. Effect of carvedilol on survival in severe heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–8.
30. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–90.
31. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland JG et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005; 26 (13): 1303–8.
32. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol* 2015; 7 (11): 719–41.
33. Liu G, Zheng X-X, Xu V-L et al. Effects of Lipophilic statins for Heart Failure: A Meta-analysis of 13 Randomised Controlled trials. *Heart Lung Circulation* 2014; 23 (10): 970–7.
34. Климушина М.В., Гуманова Н.Г., Горшков А.Ю. и др. Эндотелийпротективные функции статинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12 (5): 503–8. [Klimushina M.V., Gumanova N.G., Gorshkov A.Yu. et al. Endotelii-protektivnye funktsii statinov u muzhchin i zhenshin s koronarным aterosklerozom. *Ratsion. farmakoterapija v kardiologii*. 2016; 12 (5): 503–8 (in Russian)]
35. Кремкова М.М., Грачев А.А., Аляви Б.А. и др. Сравнительная оценка влияния валсартана и лизиноприла на систолическую функцию левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q. *Кардиология*. 2005; 45 (3): 85–6. [Kremkova M.M., Grachev A.A., Aliavi B.A. et al. Sravnitel'naja otsenka vlianiia valsartana i lizinopriila na sistolicheskuiu funktsiju levogo zheludochka u bol'nykh ostrym infarktom miokarda s zubcom Q. *Kardiologija*. 2005; 45 (3): 85–6 (in Russian)]
36. Хафизова А.Ш., Хамидуллаева Г.А., Курбанова Д.Р., Каримова Б.Ш. Эффективность двойной комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском. *Артериальная гипертензия*. 2015; 4 (42): 58–64. [Khafigzova A.Sh., Khamidullaeva G.A., Kurbanova D.R., Karimova B.Sh. Effektivnost' dvoinoi kombinirovannoi terapii u bol'nykh arterial'noi gipertenziej s vysokim serdечно-sosudistym riskom. *Arterial'naja gipertenzija*. 2015; 4 (42): 58–64 (in Russian)]
37. Бритов А.Н. Эндотелиальная дисфункция и роль бета-адреноблокаторов в ее коррекции при ишемической болезни сердца. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 1292: 234–8. [Britov A.N. Endotelial'naja disfunktsija i rol' beta-adrenoblokatorov v ee korrektsii pri ishemicheskoj bolezn'ju serdca. *Ratsion. farmakoterapija v kardiologii*. 2016; 1292: 234–8 (in Russian)]
38. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестн*. 2015; 10 (3): 3–33. [Karpov Ju.A., Kukharchuk V.V., Liakishev A.A. et al. Diagnostika i lechenie khronicheskoi ishemicheskoj bolezn'ju serdca. *Kardiologicheskii vestn*. 2015; 10 (3): 3–33 (in Russian)]
39. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017; 18 (1): 3–40. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaja serdечноj nedostatocnost'. *Zhurnal Serdечноj Nedostatocnost'*. 2017; 18 (1): 3–40 (in Russian)]

- Serdechnaia Nedostatochnost'*. 2017; 18 (1): 3–40 (in Russian).]
40. Косарев ММ, Обрезан АГ, Стрельников АА. Клинические и лабораторно-инструментальные маркеры диагностики ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2010; 11 (3): 177–84.
[Kosarev MM, Obrezan AG, Strel'nikov AA. Klinicheskie i laboratorno-instrumental'nye markery diagnostiki KbsN. Zhurnal Serdechnaia Nedostatochnost'. 2010; 11 (3): 177–84 (in Russian).]
 41. Лунева Е.Б., Никитина Н.П., Татарский Б.А. и др. Анатомические и функциональные изменения левого предсердия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и развившейся фибрилляцией предсердий. Вестн. аритмологии. 2006; 46: 25–9.
[Luneva E.B., Nikitina NP, Tatarskii BA et al. Anatomicheskie i funktsional'nye izmeneniia levogo predserdiia u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu i razviusheisia fibrillatsiei predserdii. Vestn. aritmologii. 2006; 46: 25–9 (in Russian).]
 42. Schotten U, Neuberger HR, Allessie MA. The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation – Progress in Biophysics. Mol Biol 2003; 82: 151–62.
 43. Закирова АН, Закирова Н.Э., Карамова ИМ. и др. Влияние β-адреноблокаторов на ремоделирование миокарда, иммуновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 4: 19–24.
[Zakirova AN, Zakirova NE, Karamova IM. et al. Vliianie β-adrenoblokatorov na remodelirovanie miokarda, immunovospalitel'nye reaktsii i disfunktsiiu endoteliia u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2007; 4: 19–24 (in Russian).]
 44. Старикова Э.А., Фрейдлин И.С., Соколов Д.И. и др. Изменение свойств эндотелиальных клеток под влиянием фактора некроза опухоли α, интерферона-1 и интерлейкина-4. Иммунология. 2005; 26 (2): 83–7.
[Starikova EA, Freidlin IS, Sokolov DI. et al. Izmenenie svoystv endotelial'nykh kletok pod vlianiem faktora nekroza opukholi α, interferona-1 i interleikina-4. Immunologiya. 2005; 26 (2): 83–7 (in Russian).]
 45. Закирова Н.Э., Оганов Р.Г., Закирова АН. и др. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; 4: 23–7.
[Zakirova NE, Oganov RG, Zakirova AN. et al. Disfunktsiia endoteliia pri ishemicheskoi bolezni serdtsa. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2008; 4: 23–7 (in Russian).]
 46. Rossing L, Haendeler J, Mallat Z et al. Congestive heart failure incidence endothelial cell apoptosis: peroperative role of carvedilol. J Am Coll Cardiol 2000; 36 (7): 2081–9.
 47. Тепляков А.Т., Дибиров М.М., Болотская Л.А. и др. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца. Кардиология. 2004; 9: 50–7.
[Teplakov AT, Dibirov MM, Bolotskaia LA. et al. Moduliruiushchee vliianie karvedilola na aktivatsiiu tsitokinov i regress serdechnoi nedostatochnosti u bol'nykh s postinfarktnoi disfunktsiei serdtsa. Kardiologiya. 2004; 9: 50–7 (in Russian).]
 48. Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Эндотелиальная протекция у больных с сердечной недостаточностью на фоне длительной терапии карведилолом. Клиническая медицина. 2003; 7: 44–7.
[Sitnikova M.Yu., Sbliakhto E.V. Endotelial'naia protektsiia u bol'nykh s serdechnoi nedostatochnost'iu na fone dlitel'noi terapii karvedilolom. Klinicheskaiia meditsina. 2003; 7: 44–7 (in Russian).]
 49. Nakamura K, Kusano K, Nakamura Y et al. Carvedilol decreases elevated oxidative stress in human failing myocardium. Circulation 2002; 105 (24): 2867–71.
 50. Takabashi N, Isbibashi V, Shiboda T et al. Atrial fibrillation impairs endothelial function of forearm vessels in humans. S Card Fail 2001; 7: 45–54.
 51. Freestone B, Chong AV, Nuttall S et al. Impaired flow mediated dilatation as evidence of endothelial dysfunction in chronic atrial fibrillation. Thromb Res 2008; 122: 85–90.

Информация об авторах / Information about the authors

Закирова Аляра Нурмухаметовна – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии и функциональной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: zinfira.67@mail.ru

Абдюкова Эльвина Расулевна – аспирант каф. кардиологии и функциональной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ

Викторов Виталий Васильевич – д-р мед. наук, проф., проректор по региональному развитию ФГБОУ ВО БГМУ

Закирова Нэлли Эрикловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии и функциональной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ

Низамова Динара Фаварисовна – ассистент каф. кардиологии и функциональной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ

Aliara N. Zakirova – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: zinfira.67@mail.ru

Elvina R. Abdiukova – Graduate Student, Bashkir State Medical University

Vitalii V. Viktorov – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University

Nelli E. Zakirova – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University

Dinara F. Nizamova – Assistant, Bashkir State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.07.2020

Диагностика кардиотоксических нарушений ритма сердца и проводимости у онкологических больных с применением телеметрической электрокардиографии

Н.П. Лямина^{✉1}, И.В. Погонченкова¹, С.В. Лямина²

¹ГАОУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]lyana_n@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценка возможности применения ЭКГ-телеметрии с целью повышения эффективности диагностики кардиотоксического эффекта у онкологических пациентов, получающих химиотерапию.

Материал и методы. Дистанционное динамическое наблюдение в течение 6 мес проводилось у 31 кардиоонкологического пациента: у 17 пациентов онкологический диагноз – рак предстательной железы (РПЖ) и у 14 пациенток – рак молочной железы (РМЖ), средний возраст 53,6 (50,1; 56,8) года и 48,3 (38,8; 57,1) года соответственно; функциональный класс сердечной недостаточности NYHA I–III; фракция выброса левого желудочка 47,4% (40,2; 57,3) и 43,2% (39,7; 58,9) соответственно; краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) – 27,6 (25,4; 29,1) баллов и 28,2 (25,1; 28,8) баллов соответственно. ЭКГ-телеметрия выполнялась по принципу аутоаналогии с использованием индивидуальных регистраторов электрокардиограммы (ЭКГ), мобильных устройств и интернет-приложения ECG Dongle («Нордавинд-Дубна», Россия). Для хранения, анализа информации и телемедицинского консультирования использована асинхронная телекардиологическая платформа CardioCloud. Условия регистрации ЭКГ: с частотой не менее 5 раз в день и дополнительно неоднократно при наличии симптоматики и желания пациента, продолжительность 10–20 мин.

Результаты. За 6 мес наблюдения у пациентов были дистанционно зарегистрированы ранее не документированные ЭКГ-изменения у 87,0% пациентов – синусовая тахикардия, на фоне которой регистрировались желудочковая экстрасистолия различных градаций (32,3%), наджелудочковая экстрасистолия (22,6%), преходящие тахизависимые блокады ножек пучка Гиса (9,7%). Нарушения ритма в сочетании с депрессией сегмента ST регистрировались в 64,7% случаев у пациентов с РПЖ и у 42,8% с РМЖ. Пароксизмы фибрилляции предсердий были зарегистрированы у 17,6% пациентов с РПЖ и у 14,3% с РМЖ. У 35,5% пациентов выявленные ЭКГ-изменения были бессимптомными.

Заключение. Удаленное динамическое наблюдение пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию, со схемой регистрации ЭКГ (≥5 раз в день, 10–20 мин) с применением ЭКГ-телеметрии является эффективным и недорогим методом диагностики ЭКГ-изменений при феномене кардиотоксичности.

Ключевые слова: ЭКГ-телеметрия, кардиоонкология, нарушения ритма сердца и проводимости.

Для цитирования: Лямина Н.П., Погонченкова И.В., Лямина С.В. Диагностика кардиотоксических нарушений ритма сердца и проводимости у онкологических больных с применением телеметрической электрокардиографии. CardioSomatika. 2020; 11 (2): 14–18. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200229

Original Article

Telemetric electrocardiography in diagnostics of cardiotoxic heart rhythm disorders and conductivity in oncologic patients

Nadezhda P. Lyamina^{✉1}, Irena V. Pogonchenkova¹, Svetlana V. Lyamina²

¹Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

[✉]lyana_n@mail.ru

Abstract

Aim. Assessment of the possibility to use ECG-telemetry in order to increase the efficiency of cardiotoxic effect diagnosis in cancer patients with chemotherapy.

Material and methods. Remote dynamic monitoring for 6 months was carried out in 31 cardio-oncological patients (in 17 – prostate cancer (PC), in 14 – breast cancer (BC), mean age was 53.6 (50.1; 56.8) years and 48.3 (38.8; 57.1) years, respectively; FC NYHA I–III; left ventricular ejection fraction 47.4% (40.2; 57.3) and 43.2% (39.7; 58.9), respectively; Mini-Mental State Examination from 30 to 24 points – 27.6 (25.4; 29.1) and 28.2 (25.1; 28.8), respectively. ECG-telemetry was performed according to the principle of auto-translation using individual ECG recorders, mobile devices and the ECG Dongle Internet application (Nordavind-Dubna, Russia). Storage, analysis of information and telemedicine consultation was performed with the CardioCloud asynchronous tele-cardiological platform. ECG was registered with a frequency of at least 5 times/day and additionally repeatedly in the presence of symptoms and patient desires, duration 10–20 minutes.

Results. Previously undocumented ECG changes were remotely recorded in patients for 6 months of follow-up: in 87.0% of patients – sinus tachycardia, against which ventricular extrasystole of various gradations (32.3%), supraventricular extrasystole (22.6%), transient tachy-dependent blockade of the bundle of His legs were recorded (9.7%). In 64.7% of PC patients and in 42.8% of BC patients rhythm disturbances were detected in combination with depression of the ST segment. Paroxysms of atrial fibrillation were reported in 17.6% of PC patients and in 14.3% BC patients. In 35.5% of patients the detected ECG changes were asymptomatic.

Conclusion. Remote dynamic monitoring in cancer patients receiving chemotherapy involving ECG recording scheme (≥ 5 times/day, 10–20 min) with ECG telemetry is an effective and unexpensive method for detecting ECG changes in the phenomenon of cardiotoxicity.

Key words: ECG-telemetry, cardio-oncology, cardiac rhythm and conductivity disorders.

For citation: Lyamina N.P., Pogonchenkova I.V., Lyamina S.V. Telemetric electrocardiography in diagnostics of cardiotoxic heart rhythm disorders and conductivity in oncologic patients. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (2): 14–18. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200229

Введение

Традиционно в развитых странах на первом месте среди причин смерти стоят заболевания сердца и сосудов, а на втором – онкологические заболевания [1]. В последние годы в онкологии произошел прорыв, благодаря ранней диагностике и более эффективному лечению улучшился прогноз и онкологические больные стали жить дольше [2]. Огромную роль в этом сыграла современная химиотерапия (ХТ). Но в результате неожиданно возникли и новые проблемы – кардиотоксичность ХТ и лучевой терапии, проводимой онкологическим больным [2–4]. Риск смерти от кардиологических причин у онкологических больных за последние годы вырос в 8 раз. По сути, получалось, что значительная часть из тех, кого вылечили от рака, умирали от сердечных проблем [5].

По данным крупного регистрового исследования, включающего данные 3 234 256 пациентов с онкологическими заболеваниями, наиболее высокий риск смерти от сердечно-сосудистых причин определен у пациентов, перенесших онкологическое заболевание следующих локализаций: мочевого пузыря (19,4%), гортань (17,3%), предстательная железа (16,6%), тело матки (15,6%), колоректальный рак (13,7%), молочная железа (11,7%). В наибольшей степени риск смерти от сердечно-сосудистых причин был выше у пациентов, у которых рак диагностирован до 35 лет и в первый год наблюдения [6].

Применение современных высокоэффективных схем ХТ онкологических заболеваний в 5–35% случаев сопровождается кардиотоксическим эффектом, от бессимптомных изменений при электрокардиографии (ЭКГ) до развития острого коронарного синдрома и сердечной недостаточности, понижающих вероятность положительного результата терапии и ухудшающих жизненный прогноз пациента [2, 4, 5, 7]. Одним из серьезных и не всегда своевременно выявляемых осложнений противоопухолевого лечения являются нарушения ритма сердца и проводимости. К сожалению, нарушения ритма сердца у части пациентов могут протекать бессимптомно. При этом многие нарушения ритма, такие как фибрилляция и трепетание предсердий, частая желудочковая экстрасистолия и особенно желудочковая тахикардия, могут приводить не только к серьезным гемодинамическим нарушениям, но и к внезапной смерти больного [2, 8].

Такой высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности обусловлен как общими факторами риска, так и токсическими эффектами ХТ, повреждающим действием лучевой терапии [7]. Это определяет необходимость как в ранней диагностике, так и в ранней и агрессивной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических пациентов при постоянном и дли-

тельном мониторинге за гемодинамическими показателями [2]. Оценка реальной распространенности кардиотоксичности часто затруднена и связана, в первую очередь, с коротким периодом наблюдения в рамках использования рутинных методов обследования пациентов и недостаточной скрининговой чувствительности традиционно применяемого метода ЭКГ. Использование специальных инструментальных и лабораторных инновационных методов исследования сердца позволяет выявлять более ранние, доклинические признаки поражения сердца.

Цель исследования – оценка возможностей применения ЭКГ-телеметрии с целью повышения эффективности диагностики кардиотоксического эффекта у онкологических пациентов, получающих ХТ.

Материал и методы

Исследование выполнялось как проспективное (продолжительность наблюдения – 6 мес). Письменное информированное согласие было получено от всех участников исследования.

Изучение эффективности дистанционного динамического наблюдения больных проводилось у 31 кардиоонкологического пациента, из которых у 17 пациентов онкологический диагноз – рак предстательной железы (РПЖ) и у 14 пациенток – рак молочной железы – РМЖ (табл. 1). Данные по кардиологическому диагнозу включенных в исследование представлены в табл. 1. Сроки включения в наблюдение были от 2 до 12 мес с момента начала ХТ; длительность ХТ в зависимости от стадии заболевания составила от 4 до 8 курсов. Продолжительность динамического наблюдения за пациентами составила 6 мес.

Дополнительные условия включения: наличие у пациента или у членов его семьи мобильного устройства (смартфона, планшетного компьютера) с операционной системой Android не ниже 4.3 и выходом в Интернет. Критериями исключения являлись IV функциональный класс хронической сердечной недостаточности, наличие когнитивной дисфункции – количество баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) 23 и меньше, отсутствие навыков работы с мобильными устройствами. Оценка уровня когнитивных функций проводилась по шкале MMSE. Сумма 28–30 баллов оценивалась как отсутствие когнитивных нарушений; 24–27 баллов – легкие когнитивные нарушения [9].

Согласно протоколу исследования ЭКГ-телеметрия выполнялась по принципу аутотрансляции с использованием индивидуальных регистраторов ЭКГ, мобильных устройств и интернет-приложения ECG Dongle («Нордавинд-Дубна», Россия). Для хранения, анализа информации и телемедицинского консультирования использована асинхронная телекардиологическая платформа CardioCloud [10]. Условия регист-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых в начале наблюдения

Показатели	Онкологический диагноз		
	РПЖ (n=17)	РМЖ (n=14)	Статистическая значимость различий, <i>p</i>
Возраст, лет	48–60	32–60	
Средний возраст, лет	53,6 (50,1; 56,8)	48,3 (38,8; 57,1)	<i>p</i> <0,05
Кардиологический диагноз, n (%):			
- артериальная гипертония	12 (70,6)	9 (64,4)	Недостаточно
- сердечная недостаточность I–III функционального класса	17 (100)	8 (57,1)	<i>p</i> <0,05
- нарушения ритма сердца	2 (11,8)	1 (7,1)	Недостаточно
- нарушения проводимости	–	1 (7,1)	
Значения по шкале MMSE, баллы	27,6 (25,4; 29,1)	28,2 (25,1; 28,8)	<i>p</i> >0,05
Фракция выброса левого желудочка, %	47,4 (40,2; 57,3)	43,2 (39,7; 58,9)	<i>p</i> >0,05
Сроки включения в исследование с момента начала ХТ, мес	8,2 (4,8; 10,6)	5,4 (2,7; 7,3)	<i>p</i> <0,05

Таблица 2. ЭКГ-изменения, выявленные при дистанционной ЭКГ-телеметрии

Показатели	Всего (n=31)	РПЖ (n=17)	РМЖ (n=14)
Синусовая тахикардия, n (%), из них:	27 (87,0)	15 (88,2)	12 (85,7)
• в сочетании с желудочковой экстрасистолией, n (%)	10 (32,3)	6 (35,3)	4 (28,6)*
• в сочетании с наджелудочковой экстрасистолией, n (%)	7 (22,6)	4 (23,5)	3 (21,4)
• преходящие тахизависимые блокады ножек пучка Гиса, n (%)	3 (9,7)	1 (5,9)	2 (14,3)*
Пароксизмы ФП, n (%)	5 (16,1)	3 (17,6)	2 (14,3)
Нарушения ритма в сочетании с депрессией сегмента ST, n (%)	17 (54,8)	11 (64,7)	6 (42,8)*
Период ХТ, мес	12,8 (9,7; 14,9)	14,1 (10,5; 16,8)	11,0 (8,6; 13,2)*

**p*<0,05 – достоверность различий между группами пациентов с РПЖ и РМЖ.

рации ЭКГ: с частотой не менее 5 раз в день и дополнительно неоднократно при наличии симптоматики и желания пациента; продолжительность 10–20 мин. Данные ЭКГ анализировались внешним врачом. Оценивались: частота сердечных сокращений средняя, наличие нарушений ритма и проводимости, динамика сегмента ST и зубцов; продолжительность QT. Информация о физиологических параметрах доставлялась путем заполнения электронной формы «Дневник самоконтроля пациента». В дневнике фиксировались артериальное давление, частота сердечных сокращений, жалобы. Пациентам проводилась стандартная терапия, назначенная с учетом клинического статуса. При необходимости корректировалась лекарственная терапия.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Проверка гипотезы нормального распределения осуществлялась с помощью теста Шапиро–Уилка. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и квартилей (нижний квартиль; верхний квартиль). Для качественных показателей указывали n (%), где n – абсолютное число, % – относительная величина в процентах. Статистически значимыми считались различия при *p*<0,05.

Результаты

При стандартном ЭКГ-исследовании (ЭКГ в 12 отведениях в течение 1 мин) у кардиоонкологических пациентов на этапе включения в исследование документированные ЭКГ-изменения были зарегистрированы только в виде нарушений ритма сердца (нечастая наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия) и нарушений проводимости (атриовентрикулярная блокада 1-й степени) у 12,9% пациентов; у 2 пациентов с РПЖ и у 2 с РМЖ (см. табл. 1).

За период 6 мес динамического наблюдения пациентов, продолжающих в этот период ХТ, дистанционных ЭКГ – ECG Dongle, были зарегистрированы ранее не документированные ЭКГ-изменения (табл. 2). В структуре ЭКГ-изменений значительно преобладала у 87,0% пациентов синусовая тахикардия, на фоне которой регистрировались: желудочковая экстрасистолия различных градаций (32,3%), наджелудочковая экстрасистолия (22,6%), преходящие тахизависимые блокады ножек пучка Гиса (9,7%).

Тяжесть и частота зарегистрированных эктопических нарушений ритма сердца как у пациентов с РПЖ, так и у пациенток с РМЖ была почти одинаковой.

Пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП) были зарегистрированы как у пациентов с РПЖ, так и у пациенток с РМЖ: в 17,6 и 14,3% соответственно, несмотря на более короткий период ХТ у пациенток с РМЖ – 11,0 мес против 14,1 мес (*p*<0,05) у пациентов с РПЖ и более молодой возраст пациенток при РМЖ: средний возраст 48,3 года против 53,6 года (*p*<0,05) соответственно.

Больше чем у 1/2 пациентов (54,8%) были выявлены сложные ЭКГ-изменения в форме сочетания синусовой тахикардии и наджелудочковых нарушений ритма (экстрасистолия, эпизоды ФП), синусовой тахикардии, желудочковой экстрасистолии и депрессии сегмента ST (см. табл. 2). У пациентов с РПЖ нарушения ритма в сочетании с депрессией сегмента ST выявлялись чаще, чем у пациенток с РМЖ: в 64,7 и 42,8% соответственно. Эти различия могут быть определены как большей продолжительностью периода ХТ у пациентов с РПЖ – 14,1 (10,5; 16,8) мес против 11,0 (8,6; 13,2) мес у пациенток с РМЖ (*p*<0,05), так и тяжестью кардиологического статуса (см. табл. 1).

Выявленные ЭКГ-изменения в виде нарушений ритма сердца, проводимости и депрессии сегмента ST у 64,5% пациентов были симптомными, а в остальных случаях (35,5%) пациенты жалоб на сердцебиение, перебои в работе сердца, стенокардитические боли не предъявляли.

Однако, по данным стандартного ЭКГ-исследования (ЭКГ в 12 отведениях в течение 1 мин), проведенного по завершении 6-месячного динамического наблюдения за онкологическими пациентами, синусовая тахикардия регистрировалась в 3 раза реже – только у 29,0% (9 пациентов), нарушения ритма в сочетании с депрессией сегмента ST регистрировалась в 2 раза реже – у 25,8% (8 пациентов), а преходящие тахизависимые блокады ножек пучка Гиса и пароксизмы ФП при стандартном ЭКГ-исследовании не были зарегистрированы ни у одного пациента.

Обсуждение

В настоящее время во всем мире активно развивается направление кардиоонкологии, что обусловлено как ростом числа кардиоонкологических больных, так и отсутствием единого представления об основных профилактических, диагностических, терапевтических и реабилитационных подходах к проблеме [2]. Известно, что противоопухолевая терапия весьма токсична, многие химиопрепараты оказывают прямое повреждающее действие на клетки сердца и сосудов, что приводит к развитию тяжелых нарушений ритма сердца и проводимости, снижению его насосной функции, развитию дилатационной кардиомиопатии и сердечной недостаточности [4, 7, 8]. Нередко у пациентов с РМЖ и РПЖ используется комбинация химиотерапевтических препаратов, что кумулирует их кардиотоксическое действие [4, 5]. Одним из серьезных и не всегда своевременно выявляемых осложнений противоопухолевого лечения являются нарушения ритма сердца и проводимости [8]. К сожалению, нарушения ритма сердца у ряда пациентов могут протекать бессимптомно. При этом многие нарушения ритма, такие как фибрилляция и трепетание предсердий, частая желудочковая экстрасистолия и особенно желудочковая тахикардия, могут приводить не только к серьезным гемодинамическим нарушениям, острым сосудистым событиям, но и к внезапной смерти больного [4, 5]. Варианты нарушений ритма и проводимости могут варьировать и сочетаться между собой, приводить к тяжелой клинической симптоматике и быть угрожающими для жизни. Ухудшение состояния сердечно-сосудистой системы при проведении ХТ или таргетной терапии заставляет редуцировать дозировки препаратов, а иногда и полностью отказаться от продолжения эффективной противоопухолевой терапии [2, 4, 5]. В документе «Согласованное заключение экспертов ISHNE-HRS 2017 по амбулаторному мониторингу ЭКГ и наружному мониторингу деятельности сердца/телеметрии» определено, что использование современных устройств наружного кардиотелемониторинга в режиме реального времени – мобильной ЭКГ-телеметрии – позволяет своевременно диагностировать нарушения ритма и осуществлять беспроводную передачу данных практически в режиме реального времени, улучшая диагностическую значимость и существенно увеличивая эффективность при простоте использования [11].

Поэтому использование у онкопациентов мобильной ЭКГ-телеметрии в процессе проведения ХТ требуется определять онкопациентам индивидуально, с учетом симптоматики и получаемой терапии. При-

менение систем наружного кардиотелемониторинга в режиме реального времени – мобильной ЭКГ-телеметрии – у онкобольных в процессе проведения ХТ и дальнейшем наблюдении за ними позволяет своевременно выявлять нарушения ритма сердца, проводимости, а также ЭКГ-изменения, характеризующие кардиотоксичность.

В группе обследуемых с РМЖ и РПЖ, получающих ХТ, за 6 мес дистанционного динамического наблюдения с использованием индивидуальных регистраторов ЭКГ – ECG Dongle были выявлены бессимптомные ЭКГ-изменения более чем у 1/3 (35,5%) пациентов. У 54,8% пациентов были выявлены сложные ЭКГ-изменения в форме сочетания синусовой тахикардии и наджелудочковых нарушений ритма (экстрасистолия, эпизоды ФП), синусовой тахикардии, желудочковой экстрасистолии и депрессии сегмента ST, что потребовало не только своевременной коррекции терапии, как противоопухолевой, так и кардиопротективной, с использованием альтернативных схем лечения, но и дополнительного обследования. В ранее проведенных исследованиях других авторов без ЭКГ-телемониторинга при стандартном обследовании (ЭКГ в 12 отведениях в течение 1 мин) у онкобольных, получающих ХТ, различные аритмии были обнаружены в 16–36% случаев [2, 8]. Использование в данном исследовании дистанционного ЭКГ-контроля (ЭКГ-телеметрии) в режиме онлайн в любое время суток с продолжительностью до 10 мин с частотой не менее 5 раз в сутки позволило выявить у 16,1% онкопациентов пароксизмы ФП. Это определило для них дополнительную коррекцию антикоагулянтной терапии, так как при ФП стоит выбор стратегии контроля ритма/частоты, профилактики тромбозов и эффективного предупреждения острых сосудистых событий и, прежде всего, инсульта. У онкологических пациентов с ФП оценка тромбоэмболических рисков (по шкале CHA₂DS₂-VASc) и риска развития кровотечений (по шкале HAS-BLED) является сложной задачей, требующей индивидуального подхода с учетом симптомов пациента и проводимой терапии [2, 12], поэтому своевременная диагностика крайне важна.

В структуре ЭКГ-изменений у обследуемых пациентов значительно преобладала синусовая тахикардия – у 87,0%, на фоне которой, помимо желудочковой экстрасистолии и наджелудочковой экстрасистолии различных градаций, у каждого десятого пациента могут регистрироваться преходящие тахизависимые блокады ножек пучка Гиса. Нередко нарушения проводимости вследствие воздействия ХТ в дальнейшем становятся хроническими, могут приводить к тяжелой клинической симптоматике и быть угрожающими для жизни [6, 7, 12]. Поэтому для онкопациентов очень важна их ранняя диагностика, которая становится возможной для пациентов при использовании ЭКГ-телеметрии в режиме онлайн.

Заключение

Удаленное динамическое наблюдение пациентов с онкологическими заболеваниями: РПЖ и РМЖ, получающих ХТ, со схемой регистрации ЭКГ (≥5 раз в день, 10–20 мин) современными устройствами наружного кардиотелемониторинга в режиме реального времени – мобильной ЭКГ-телеметрии в сочетании с консультированием специалиста – является достаточно эффективным и недорогим методом диагностики феномена кардиотоксичности. Основным достоинством ЭКГ-телеметрии у онкологических пациентов является возможность ранней диагностики

кардиологических симптомов в виде нарушений ритма сердца, проводимости, депрессии сегмента ST, других ЭКГ-изменений и особенно бессимптомных кардиоваскулярных нарушений на протяжении всего периода ХТ, а также своевременное и обоснованное назначение медикаментозной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Bray F et al. *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.* *Cancer J Clin* 2018; 10: 1–31. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR et al; ESC Scientific Document Group. *ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC).* *Eur Heart J* 2016; 37 (36): 2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
3. Soulati A, Mountzios G, Avgerinou C et al. *Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: Preclinical evidence and clinical implications.* *Cancer Treatment Rev* 2012; 38 (5): 473–83. <https://doi.org/10.1016/j>
4. Lancellotti P, Suter TM, Lopez-Fernandez T. *Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation.* *Eur Heart J* 2019; 40: 1756–63.
5. Snipelisky D, Park JY, Lerman A et al. *How to develop a cardio-oncology clinic.* *Heart Fail Clin* 2017; 13: 347–59.
6. Kathleen M, Sturgeon A. *Population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients.* *Eur Heart J* 2019; 25 (1–3): ebz766. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ebz766>
7. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL et al. *Cardiotoxicity of cancer therapy.* *J Clin Oncol* 2005; (23): 7685–96. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.78928
8. Челобит'ко Е.Г., Королев С.В., Конов А.В. и др. *Тахикардии у пациентов с онкологическими заболеваниями. Клиническая практика.* 2017; 4: 76–88. [Chelobit'ko E.G., Korolev S.V., Konov A.V. et al. *Takhiaritmii u patsientov s onkologicheskimi zabolevaniiami. Klinicheskaia praktika.* 2017; 4: 76–88 (in Russian).]
9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». *A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.* *J Psychiatric Res* 1975; 12 (3): 189–98. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
10. Лямина Н.П., Котельникова Е.В. *Медико-технологические аспекты реабилитационного консультирования с позиций «электронного» здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018; 5: 59–64. [Liamina N.P., Kotel'nikova E.V. *Mediko-tehnologicheskie aspekty reabilitatsionnogo konsultirovaniia s pozitsii "elektronnogo" zdravookhraneniia. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika.* 2018; 5: 59–64 (in Russian).]
11. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I. и др. *Согласованное заключение экспертов ISHNE-HRS 2017 по амбулаторному мониторингованию ЭКГ и наружному мониторингованию деятельности сердца/телеметрии.* *Кардиология.* 2018; 1: 16–64. [Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I. et al. *Coglasovannoe zakliuchenie ekspertov ISHNE-HRS 2017 po ambulatornomu monitorirovaniu EKG i naruzhnomu monitorirovaniu deiatel'nosti serdtsa/telemetrii. Kardiologiya.* 2018; 1: 16–64 (in Russian).]
12. Yeh ET, Bickford CL. *Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management.* *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (24): 2231–47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.050>

Информация об авторах / Information about the authors

Лямина Надежда Павловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРВСМ. E-mail: lyana_n@mail.ru

Погонченкова Ирэна Владимировна – акад. Академии медико-технических наук, д-р мед. наук, дир. ГАУЗ МНПЦ МРВСМ, гл. внештат. специалист по медицинской реабилитации и санаторно-курортному лечению Департамента здравоохранения г. Москвы

Лямина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. патологической физиологии, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Nadezhda P. Lyamina – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine. E-mail: lyana_n@mail.ru

Irena V. Pogonchenkova – D. Sci. (Med.), Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine

Svetlana V. Lyamina – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.07.2020

Оценка влияния β -адреноблокаторов на функциональное состояние пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца: результаты сравнительного исследования

И.З. Шубитидзе^{✉1}, В.Г. Трегубов²

¹ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,

Краснодар, Россия

✉iosif.shubitidze@mail.ru

Аннотация

Цель. Сравнить влияние бисопролола, небиволола и соталолола на функциональное состояние пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца (ЖНРС).

Материал и методы. В исследовании участвовали 120 пациентов с ЖНРС на фоне гипертонической болезни или ее сочетания с ишемической болезнью сердца, рандомизированные в три группы для лечения бисопрололом, небивололом или соталололом. В составе комбинированной терапии назначались лизиноприл, а при наличии показаний – ацетилсалициловая кислота, аторвастатин. Исходно и через 24 нед терапии проводились: эхокардиография, тредмил-тест, тест с 6-минутной ходьбой, субъективная оценка качества жизни, суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы.

Результаты. При сопоставимых гипотензивных и антиаритмических эффектах терапия с применением небиволола в большей степени повышала толерантность к физической нагрузке в сравнении с бисопрололом и соталололом. Небиволол и соталолол более позитивно влияли на качество жизни в сравнении с бисопрололом.

Заключение. У пациентов с ЖНРС на фоне гипертонической болезни или ее сочетания с ишемической болезнью сердца в составе комбинированной терапии небиволол, в сравнении с бисопрололом или соталололом, может быть предпочтительнее ввиду более выраженного позитивного влияния на функциональное состояние.

Ключевые слова: функциональное состояние, желудочковые нарушения ритма сердца, бисопролол, небиволол, соталолол.

Для цитирования: Шубитидзе И.З., Трегубов В.Г. Оценка влияния β -адреноблокаторов на функциональное состояние пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца: результаты сравнительного исследования. CardioСоматика. 2020; 11 (2): 19–24. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200266

Original Article

Assessment of the effect of β -blockers on the functional state in patients with ventricular arrhythmias: results of a comparative study

Iosif Z. Shubitidze^{✉1}, Vitalii G. Tregubov²

¹Regional Clinical Hospital №2, Krasnodar, Russia;

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

✉iosif.shubitidze@mail.ru

Abstract

Aim. Compare the effects of bisoprolol, nebivolol and sotalol on the functional state of patients with ventricular arrhythmias (VA).

Material and methods. 120 patients with VA against the background of essential hypertension or its combination with coronary heart disease took part in the research, they were randomized into three groups for treatment with bisoprolol, nebivolol and sotalol. As part of combination therapy, patients were administered lisinopril, and if indicated, acetylsalicylic acid, atorvastatin. Initially and after 24 weeks of therapy the following was done: echocardiography, treadmill test, six-minute walk test, subjective assessment of quality of life, all-day monitoring of blood pressure and electrocardiogram.

Results. With comparable hypotensive and antiarrhythmic effects, therapy with nebivolol increased exercise tolerance to a greater extent, in comparison with bisoprolol and sotalol. Nebivolol and sotalol improved the quality of life, in comparison with bisoprolol.

Conclusion. In patients with VA against the background of essential hypertension or its combination with coronary heart disease as part of combination therapy the use of nebivolol may be preferable to bisoprolol or sotalol due to a more pronounced positive effect on the functional state.

Key words: functional state, ventricular arrhythmias, bisoprolol, nebivolol, sotalol.

For citation: Shubitidze I.Z., Tregubov V.G. Assessment of the effect of β -blockers on the functional state in patients with ventricular arrhythmias: results of a comparative study. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (2): 19–24. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200266

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II–III стадии или ее сочетания с ИБС и дозы основных фармакопрепаратов (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=40)	Небиволол (n=40)	Соталол (n=40)
Возраст, лет	53,2±10,8	52,1±12,7	49,8±11,2
Пол, мужчины/женщины	19/21	20/20	21/19
Длительность ГБ, годы	7,1±2,3	6,8±2,0	6,7±2,1
Длительность ИБС, годы	4,8±1,2	4,1±1,3	4,5±1,4
ЧСС, уд/мин	78,7±9,8	80,2±10,4	81,2±12,3
АД, мм рт. ст.:			
• САД	152,1±10,1	158,9±12,2	156,0±10,8
• ДАД	98,3±4,1	97,0±4,8	98,6±5,4
Суточная доза β-АБ, мг	6,7±1,4	6,4±2,8	166,5±49,1
Суточная доза лизиноприла, мг	12,0±4,6	13,5±4,1	14,7±4,5

Введение

β-Адреноблокаторы (β-АБ) – бесспорно, один из самых назначаемых в кардиологической практике классов препаратов. Основными показаниями для их назначения являются гипертоническая болезнь (ГБ), вторичная артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), аритмии (экстрасистолия, фибрилляция предсердий и др.), синдром удлиненного интервала QT. Рациональным обоснованием их применения служит угнетение симпатoadреналовой системы, находящейся в состоянии гиперактивации [1].

Лимитируют назначение β-АБ повышение тонуса бронхов и периферических артерий, эректильная дисфункция, снижение физической и умственной работоспособности. Их применение ограничено при брадикардиях, артериальной гипотензии, атрио-вентрикулярных блокадах, тяжелой систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Различные химическая структура, тропность к адренорецепторам и дополнительные свойства могут обусловить разнонаправленное влияние β-АБ на функциональное состояние организма – толерантность к физической нагрузке (ТФН), качество жизни (КЖ), способность к регуляции и адаптации [2].

В течение нескольких десятилетий сохраняется интерес к оптимизации медикаментозного лечения желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС). Это обусловлено их большой распространенностью, широким выбором антиаритмических средств, значительным влиянием на прогноз. Частые причины ЖНРС – ГБ и ИБС. Интервенционная аритмология определяет новый подход к лечению сердечных аритмий. При этом остается актуальным выбор лекарственных препаратов, положительно влияющих как на органы-мишени, так и на функциональное состояние организма [3].

β-АБ убедительно продемонстрировали высокую результативность в профилактике и лечении ЖНРС, в том числе и жизнеопасных [4]. Однако в литературе нет сведений о комплексном определении влияния терапии β-АБ на функциональное состояние пациентов с ЖНРС.

Цель исследования – сравнить влияние бисопролола, небиволола и соталола на функциональное состояние пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца.

Материал и методы

В исследование включены 120 человек с ЖНРС на фоне ГБ II–III стадий или ее сочетания с ИБС. После рандомизации (методом случайной выборки) в 1-й

группе (n=40) назначался бисопролол (Конкор фирмы Nycomed, Норвегия), во 2-й (n=40) – небиволол (Небилет, Berlin-Chemie, Германия), в 3-й (n=40) – соталол (Сотагексал, Salutas Pharma, Германия). Начальная доза бисопролола и небиволола составляла 2,5 мг/сут в 1 прием, соталола – 80 мг/сут в 2 приема. Дозы препаратов титровались с интервалом 2–4 нед (бисопролол и небиволол – до 10 мг/сут, соталол – до 320 мг/сут), учитывая показатели гемодинамики и субъективную переносимость (табл. 1).

В составе комбинированной терапии все пациенты получали лизиноприл (Диротон, Gedeon Richter, Венгрия), а при наличии показаний – аторвастатин (Липримар, Pfizer, США) 16,1±4,9 мг/сут (n=17), 15,4±4,8 мг/сут (n=15) и 15,7±5,1 мг/сут (n=19) – и ацетилсалициловую кислоту (Тромбо АСС, Lannacher, Австрия) 94,2±17,7 мг/сут (n=20), 92,8±17,1 мг/сут (n=22) и 93,2±15,6 мг/сут (n=12) в группах с бисопрололом, небивололом и соталолом соответственно.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 30 до 70 лет с симптомными, гемодинамически незначимыми ЖНРС I–IV градаций по классификации В. Lowy, I–II групп по классификации J. Bigger на фоне ГБ II–III стадии или ее сочетания с ИБС, с сохранной систолической функцией ЛЖ (фракция выброса ≥50%), которые в течение предшествующих 10 дней не принимали препараты тестируемых групп по независимым причинам и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критерии исключения: алкогольная и/или наркотическая зависимость, перенесенные острые церебральные и коронарные события, стенокардия напряжения III–IV функциональных классов (ФК), АГ 3-й степени, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца и систолическая дисфункция ЛЖ, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, синоатриальная и атриоventрикулярная блокады, кардиохирургические и нейрохирургические вмешательства в анамнезе, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства, беременность и лактация.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №65 от 21.09.2018). Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Метод	Аппарат	Цель исследования
ЭхоКГ	TOSHIBA Nemio XG (Япония)	Оценка функционального состояния сердца
Тредмил-тест	SCHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария)	Выявление скрытой коронарной недостаточности и оценка ТФН
ТШМХ		Определение ФК ХСН
Анкетирование	Опросник «Качество жизни больного с аритмией» [5]	Оценка субъективного восприятия КЖ
СМ АД	BPLab (Россия)	Определение суточного профиля АД
СМ ЭКГ	МИОКАРД ХОЛТЕР (Россия)	Выявление аритмии, контроль эффективности фармакотерапии

Таблица 3. Результаты ЭхоКГ, тредмил-теста, ТШМХ, опросника КЖ, СМ АД и СМ ЭКГ пациентов с ЖНРС исходно и через 24 нед терапии с применением бисопролола (M±SD)

Показатель	Исходно (n=40)	Через 24 недели (n=40)
V_E/V_A	1,2±0,3	1,5±0,4**
DT, мс	280,3±69,4	189,1±47,3**
ВИВР ЛЖ, мс	94,0±26,1	90,7±21,2
Ve'/Va'	1,1±0,3	1,3±0,3**
V_E/Ve'	10,8±2,3	8,6±1,8**
Максимальная нагрузка, METs (метаболический эквивалент)	8,1±1,7	9,3±1,8*
Двойное произведение	288,3±26,3	237,6±24,5**
Дистанция ТШМХ, м	443,3±47,2	498,0±49,5*
КЖ, баллы	35,9±10,7	27,1±6,8*
Среднее САДд, мм рт. ст.	160,7±9,1	126,9±5,6*
Среднее ДАДд, мм рт. ст.	100,1±7,1	82,2±6,3*
Среднее САДн, мм рт. ст.	136,4±6,9	118,9±5,2*
Среднее ДАДн, мм рт. ст.	92,3±6,7	79,4±5,1*
Средняя ЧСС, уд/мин	82,4±9,5	65,0±6,7**
ЖЭ (в сутки)	2678,4±698,5	606,8±121,9*
Эпизоды ЖАР (в сутки)	50,8±16,5	9,9±2,2*

Здесь и далее в табл. 4, 5: * $p<0,05$, ** $p<0,01$ при сравнении с исходным значением показателя. САДд – САД в дневное время, ДАДд – ДАД в дневное время, САДн – САД в ночное время, ДАДн – ДАД в ночное время, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия.

Исходно и через 24 нед терапии выполнялось комплексное обследование (табл. 2).

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica (версия 6.0) и включала в себя методы вариационной статистики с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD), t-критерия Стьюдента после оценки выборки по критерию Колмогорова–Смирнова. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Анализировались данные пациентов, полностью выполнивших протокол исследования.

Результаты

На фоне терапии с применением бисопролола (табл. 3) отмечались улучшение диастолической функции сердца: по данным эхокардиографии – ЭхоКГ увеличивались отношение максимальной скорости кровотока в фазу быстрого наполнения к максимальной скорости кровотока в систолу предсердий – V_E/V_A (на 25,0%), отношение максимальной скорости движения митрального кольца в раннюю диастолу к максимальной скорости движения митрального кольца в позднюю диастолу – Ve'/Va' (на 18,2%); уменьшались время замедления трансмитрального диастолического потока E – DT (на 32,5%), V_E/Ve' (на 20,4%); существенно не изменялось время изоволюметрического расслабления (ВИВР) ЛЖ. Отмечалось повышение ТФН: по данным тредмил-теста максимальная нагрузка увеличивалась на 14,8%, двойное произведение уменьшалось на 17,6%; дис-

танция теста с 6-минутной ходьбой (ТШМХ) увеличивалась на 12,3%). Наблюдалось улучшение КЖ (сумма негативных баллов по данным опросника КЖ уменьшалась на 24,5%). Достигались целевые гипотензивные и антиаритмические эффекты: по результатам суточного мониторирования (СМ) артериального давления (АД) снижались систолическое АД – САД (на 21,0% днем и 12,8% ночью), диастолическое АД – ДАД (на 17,9% днем и 14,0% ночью); по результатам СМ электрокардиограммы (ЭКГ) уменьшались средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) на 21,1%, общее количество желудочковых экстрасистол на 77,3% и эпизодов желудочковой аллоритмии (ЖАР) – на 80,5%.

На фоне терапии с небивололом (табл. 4) отмечались улучшение диастолической функции сердца (по данным ЭхоКГ увеличивались V_E/V_A на 27,3%, Ve'/Va' – на 20,0%; уменьшались DT на 33,9%, V_E/Ve' – на 22,2%; существенно не изменялось ВИВР ЛЖ), повышение ТФН (по данным тредмил-теста увеличивалась максимальная нагрузка на 31,1%, уменьшалось двойное произведение на 26,8%; дистанция ТШМХ увеличивалась на 24,2%), улучшение КЖ (сумма негативных баллов по данным опросника КЖ уменьшалась на 47,3%). Достигались целевые гипотензивные и антиаритмические эффекты: по результатам СМ АД снижались САД (на 25,1% днем и 18,2% ночью), ДАД (на 18,6% днем и 17,1% ночью); по результатам СМ ЭКГ уменьшались средняя ЧСС на 16,0%, общее количество желудочковых экстрасистол – на 72,8% и эпизодов ЖАР – на 79,8%.

Таблица 4. Результаты ЭхоКГ, тредмил-теста, ТШМХ, опросника КЖ, СМ АД и СМ ЭКГ пациентов с ЖНПС исходно и через 24 нед терапии с применением небиволола (M±SD)

Показатель	Исходно (n=40)	Через 24 нед (n=40)
V_E/V_A	1,1±0,2	1,4±0,3**
DT, мс	271,9±64,3	179,7±41,2**
ВИВР ЛЖ, мс	94,8±22,3	93,3±20,3
Ve'/Va'	1,0±0,2	1,2±0,3**
V_E/Ve'	11,7±3,0	9,1±2,3**
Максимальная нагрузка, METs (метаболический эквивалент)	9,0±2,1	11,8±3,0**
Двойное произведение	284,7±53,4	208,3±31,0**
Дистанция ТШМХ, м	426,9±47,4	530,5±55,0*
КЖ, баллы	36,8±9,7	19,4±5,3*
Среднее САДд, мм рт. ст.	166,4±8,1	124,7±6,8*
Среднее ДАДд, мм рт. ст.	103,5±6,1	84,3±5,0**
Среднее САДн, мм рт. ст.	147,4±7,6	120,5±4,7*
Среднее ДАДн, мм рт. ст.	93,6±5,8	77,6±4,7*
Средняя ЧСС, уд/мин	79,4±10,7	66,7±8,6**
ЖЭ (в сутки)	2511,2±716,4	684,1±92,7*
Эпизоды ЖАР (в сутки)	51,6±12,6	10,4±2,7

Таблица 5. Результаты ЭхоКГ, тредмил-теста, ТШМХ, опросника КЖ, СМ АД и СМ ЭКГ пациентов с ЖНПС исходно и через 24 нед терапии с применением соталолола (M±SD)

Показатель	Исходно (n=40)	Через 24 нед (n=40)
V_E/V_A	1,1±0,3	1,4±0,4**
DT, мс	274,4±58,5	176,7±38,2**
ВИВР ЛЖ, мс	93,5±14,2	91,4±15,7
Ve'/Va'	1,0±0,2	1,3±0,3**
V_E/Ve'	10,8±3,2	8,3±2,1*
Максимальная нагрузка, METs (метаболический эквивалент)	8,2±2,3	9,3±1,9**
Двойное произведение	285,4±35,0	227,1±32,6**
Дистанция ТШМХ, м	431,3±53,0	494,4±63,2*
КЖ, баллы	37,1±10,4	21,8±6,5*
Среднее САДд, мм рт. ст.	166,0±8,3	125,7±5,1*
Среднее ДАДд, мм рт. ст.	99,5±5,8	79,7±4,6**
Среднее САДн, мм рт. ст.	132,4±7,0	120,3±4,5*
Среднее ДАДн, мм рт. ст.	95,1±6,2	76,2±4,7*
Средняя ЧСС, уд/мин	78,0±11,4	63,8±9,6**
ЖЭ (в сутки)	2816,6±905,8	644,9±115,1*
Эпизоды ЖАР (в сутки)	48,4±10,2	9,4±2,5*

В результате терапии с применением соталолола (табл. 5) отмечались улучшение диастолической функции сердца (по данным ЭхоКГ увеличивались V_E/V_A на 27,3%, Ve'/Va' – на 30,0%; уменьшались DT на 35,6%, V_E/Ve' – на 23,1%; существенно не изменялось ВИВР ЛЖ), повышение ТФН (по данным тредмил-теста увеличивалась максимальная нагрузка на 13,4%, уменьшалось двойное произведение на 20,4%; дистанция ТШМХ увеличивалась на 14,6%), улучшение КЖ (сумма негативных баллов по данным опросника КЖ уменьшалась на 41,2%). Достигались целевые гипотензивные и антиаритмические эффекты: по результатам СМ АД снижались САД – на 24,3% днем и 9,1% ночью, ДАД – на 19,9% днем и 19,9% ночью; по результатам СМ ЭКГ уменьшались средняя ЧСС на 18,2%, общее количество желудочковых экстрасистол – на 77,1% и эпизодов ЖАР – на 80,6%.

При сравнении между группами динамики показателей улучшение диастолической функции было сопоставимым; небиволол в большей степени повышал ТФН в сравнении с бисопрололом и соталолом; не-

биволол и соталол в сравнении с бисопрололом в большей степени улучшали КЖ. Во всех трех группах регистрировались сопоставимые гипотензивные и антиаритмические эффекты (табл. 6).

Побочные эффекты терапии носили слабовыраженный и преходящий характер, не требовали отмены препаратов или исключения пациентов из исследования. Частота их развития была сопоставима во всех трех группах.

Обсуждение

В работе проведено сравнение трех актуальных представителей группы β -АБ, обладающих четкими фармакохимическими различиями.

Бисопролол – гидролипофильный кардиоселективный β -АБ с мембраностабилизирующими свойствами. Благодаря избирательной блокаде потенциала действия кардиомиоцитов бисопролол подавляет возбудимость синусового узла и эктопических водителей ритма вследствие уменьшения их скорости спонтанной деполяризации. Кроме того, антиише-

Таблица 6. Динамика результатов ЭхоКГ, тредмил-теста, ТШМХ, опросника КЖ, СМ АД и СМ ЭКГ пациентов с ЖНРС через 24 нед терапии с применением бисопролола, небиволола и соталолола (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=40)	Небиволол (n=40)	Соталол (n=40)
V_E/V_A , Δ	0,4±0,5	0,3±0,4	0,2±0,3
DT, msec, Δ	-92,8±66,1	-101,6±97,8	-86,9±80,1
ВИБР ЛЖ, msec, Δ	6,6±26,6	-1,3±21,0	-5,2±20,2
V_e/V_a , Δ	0,1±0,5	0,1±0,6	-1,2±1,5
V_E/V_e' , Δ	-1,5±2,5	-1,7±2,0	0,2±0,6
Максимальная нагрузка, 2 METs (метаболический эквивалент)	1,1±1,4	2,7±2,6 ^{^^}	1,0±1,3 [*]
Двойное произведение, Δ	-51,7±31,6	-76,5±46,2 [*]	-57,2±32,5 [*]
Дистанция ТШМХ, Δ м	58,3±24,1	102,8±52,1 [^]	67,1±30,4 [*]
КЖ, баллы, Δ	-9,1±6,3	-16,2±8,4 [^]	-15,7±7,6 [*]
Среднее САДд (Δ мм рт. ст.)	-35,7±14,6	-40,7±24,4	-42,0±24,4
Среднее ДАДд (Δ мм рт. ст.)	-17,7±8,6	-19,7±11,4	-19,0±12,3
Среднее САДн (Δ мм рт. ст.)	-17,4±9,3	-27,0±14,6	-11,9±12,1
Среднее ДАДн (Δ мм рт. ст.)	-13,3±7,6	-15,6±9,1	-18,8±9,3
Средняя ЧСС (Δ в минуту)	-16,1±9,4	-13,4±8,0	-14,8±8,4
ЖЭ (Δ в сутки)	-2040,2±972,4	-1841,7±903,1	-2182,1±977,4
Эпизоды ЖАР (Δ в сутки)	-38,6±21,5	-37,9±20,2	-37,2±19,5

[^]p<0,05, ^{^^}p<0,01 при сравнении динамики показателя между бисопрололом и небивололом; ^{*}p<0,05, ^{**}p<0,01 при сравнении динамики показателя между бисопрололом и соталолом; ^{*}p<0,05, ^{**}p<0,01 при сравнении динамики показателя между небивололом и соталолом.

мическое действие бисопролола способствует снижению пейсмекерного автоматизма и тормозит механизмы re-entry. В исследованиях BIMS, BISOMET, TIBBS, MIRSA бисопролол снижал общую смертность и частоту острых коронарных событий у больных с ГБ и ИБС, уменьшал ремоделирование сердца при ХСН, обладал достаточным гипотензивным действием [6].

Небиволол – липофильный высокоселективный β-АБ III поколения, оказывающий вазодилатирующее действие благодаря потенцированию высвобождения оксида азота из эндотелия сосудов. В клинических проектах MR NOED, NEBIS, SENIORS небиволол подтвердил свою эффективность при лечении АГ и ХСН. Его применение снижало общую смертность и частоту острых коронарных событий у больных с ИБС, уменьшало ремоделирование сердца, стабилизировало АД. К дополнительным преимуществам препарата относили позитивное влияние на липидный и углеводный обмен, отсутствие негативного действия на эректильную функцию [7].

Соталол – гидрофильный неселективный β-АБ, обладающий антиаритмическими свойствами препаратов III класса. Это сопряжено с удлинением фазы реполяризации и потенциала действия кардиомиоцитов. Соталол блокирует как β₁-, так и β₂-адренорецепторы, подавляет функцию калиевых каналов. Как все β-АБ, он уменьшает потребность миокарда в кислороде. В проектах ESVEM, VT-MASS, Brazilian multicenter study of sotalol effectiveness in ventricular arrhythmias, AVID при отсутствии достоверного снижения риска внезапной сердечной смерти у больных с ГБ и ИБС соталол предупреждал суправентрикулярную и желудочковую тахикардию, контролировал АГ [8].

У пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II–III стадии или ее сочетания с ИБС все применяемые β-АБ (бисопролол, небиволол, соталол) в составе комбинированной терапии проявляли целевую гипотензивную и антиаритмическую эффективность, сопоставимую позитивную динамику диастолической функции ЛЖ. Были выявлены достоверные различия в их влиянии на ТФН и КЖ. Небиволол в сравнении с бисопрололом в

большей степени повышал ТФН, улучшал КЖ. Применение соталолола, в сравнении с бисопрололом, привело к более выраженному улучшению КЖ. Применение небиволола, в сравнении с соталолом, в большей степени увеличивало ТФН.

Очевидно, что полученные результаты требуют дальнейшего детального изучения в многочисленных клинических исследованиях. В настоящее время не существует единого подхода к пониманию структурных и функциональных основ жизнедеятельности организма. Неоднозначно трактуется значимость мобилизации местных и общих резервов его реакций, часто переоценивается роль вторичных органов и системных изменений в контексте формирования адаптивных сдвигов. Зачастую отсутствуют четкие критерии эффективности и безопасности фармакотерапии на разных уровнях патогенеза – молекулярном, клеточном, органном и организменном. Разобоченно проводимые традиционные исследования – тредмил-тест, ТШМХ, оценка КЖ – позволяют определить лишь отдельные клинические параметры пациентов с ЖНРС. Напротив, применение их в составе комплексной диагностики позволит расширить и объективизировать представление о функциональном состоянии и сместить приоритет уже на целостный, организменный уровень. При этом комплексный подход к оценке влияния фармакотерапии на функциональное состояние целостного организма открывает новые возможности в персонализации лечения.

Выводы

1. В составе комбинированной терапии применение бисопролола, небиволола или соталолола у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II–III стадии или ее сочетания с ИБС вызывало сопоставимые целевые антиаритмические и гипотензивные эффекты, улучшение диастолической функции ЛЖ.
2. Терапия с применением небиволола в большей степени повышала ТФН в сравнении с бисопрололом и соталолом; сопоставимо с соталолом и более выражено в сравнении с бисопрололом улучшала КЖ.

3. Учитывая более выраженное позитивное влияние небиволола на функциональное состояние пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II–III стадии или ее сочетания с ИБС, его применение может быть предпочтительнее в сравнении с бисопрололом и соталолом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Priori SG, Blomström-Lundquist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2015; 36 (41): 2793–867. DOI: 10.1171/2174.23496
2. Тарасов АВ. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 44–9. [Tarasov AV. Security issues in antiarrhythmic therapy. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 44–9 (in Russian).]
3. Трешкур ТВ, Тулинцева ТЭ, Пармон ЕВ. и др. Консервативная терапия неишемических желудочковых аритмий: опыт и перспектива. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013; 6 (5): 58–66. [Treshkur TV, Tulintseva TE, Parmon EV. et al. Conservative treatment of non-ischemic ventricular arrhythmias: experience and prospects. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2013; 6 (5): 58–66 (in Russian).]
4. Schleifer JW, Sorajja D, Shen WK. Advances in the pharmacologic treatment of ventricular arrhythmias. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16 (17): 2637–51. DOI: 10.1517/14656566.2015.1100170
5. Прокофьев АВ. Влияние антиаритмических лекарственных препаратов на качество жизни больных с нарушениями сердечного ритма. *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия*. 2013; 1: 39–44. [Prokofiev AV. Antiarrhythmic drugs influence on the quality of life of patients with heart rhythm disorders. *Lekarstvennie preparati i racionalnaya farmakoterapiya*. 2013; 1: 39–44 (in Russian).]
6. Минушкина ЛО. Бисопролол: возможности в лечении артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2012; 52 (6): 80–5. [Minuskina L.O. Bisoprolol: opportunities in the treatment of hypertension. *Kardiologiya*. 2012; 52 (6): 80–5 (in Russian).]
7. Toblli JE, DiGennaro F, Giani JF et al. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vascular Health and Risk Management*. 2012; 8: 151–60. DOI: 10.2147/vhrm.S20669
8. Шубик ЮВ, Чирейкин ЛВ. Соталол в лечении аритмий. *Вестник аритмологии*. 1998; 10: 80–3. [Shubik YV, Chireikin LV. Sotalol in treatment of arrhythmias. *Vestnik aritmologii*. 1998; 10: 80–3 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Шубитидзе Иосиф Зурабович – врач-кардиолог ГБУЗ ККБ №2. E-mail: iosif.shubitidze@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4588-9515

Трегубов Виталий Германович – д-р мед. наук, доц. каф. терапии №2 факта повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0000-0003-0635-3598

Iosif Z. Shubitidze – cardiologist, Regional Clinical Hospital №2. E-mail: iosif.shubitidze@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4588-9515

Vitalii G. Tregubov – D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. ORCID: 0000-0003-0635-3598

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.07.2020

Сравнение результатов у пациентов с Normal Flow High Gradient и Low Flow Low Gradient после коррекции выраженного аортального стеноза процедурой Ozaki в отдаленном периоде наблюдения

В.В. Базылев[✉], Д.С. Тунгусов, Р.М. Бабуков, Ф.Л. Бартош, А.И. Микуляк, А.В. Горшкова
ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Пенза, Россия
[✉]cardio-penza@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. В нескольких крупных исследованиях было доказано, что пациенты с Low Flow Low Gradient (LFLG) после протезирования аортального клапана (АК) биологическими или механическими протезами имеют более высокую смертность и количество неблагоприятных событий по сравнению с пациентами с Normal Flow High Gradient (NFHG). Однако на сегодняшний день нет сравнительных исследований пациентов этих групп после процедуры протезирования створок аутоперикардом по методике Ozaki. Актуальность исследования заключается в том, что значительно лучшие гемодинамические свойства створок из аутоперикарда по сравнению с биологическими протезами могут несколько благоприятнее отражаться на результатах у пациентов с LFLG в ближайших и отдаленных периодах наблюдения.

Цель. 1. Сравнить ближайшие и отдаленные результаты пациентов группы LFLG с результатами пациентов группы NFHG после реконструкции АК аутоперикардом по методике Ozaki. 2. Определить предикторы госпитальной и отдаленной летальности у пациентов с LFLG.

Материалы и методы. Все исследуемые пациенты были разделены на две группы: 1-я – 137 пациентов с NFHG с признаками классического аортального стеноза $AVA < 1 \text{ см}^2$, $G_{\text{mean}} > 40 \text{ мм рт. ст.}$, индексом ударного объема левого желудочка (УО ЛЖ) $\geq 35 \text{ мл/м}^2$ и нормальными показателями фракции выброса ЛЖ, средний возраст 60 ± 11 лет, из них женского пола – 20 пациентов; 2-я – 71 пациент с LFLG – пациенты, у которых на фоне снижения индекса УО ЛЖ $< 35 \text{ мл/м}^2$ или систолической функции ЛЖ отмечалась недооценка показателей среднего градиента $G_{\text{mean}} < 40 \text{ мм рт. ст.}$, несмотря на незначительную площадь отверстия АК $AVA < 1 \text{ см}^2$. Средний возраст 61 ± 10 лет, из них женского пола – 43 пациента.

Результаты. Госпитальная летальность после хирургической коррекции АК была достоверно выше у пациентов в группе с LFLG, чем у пациентов в группе с NFHG, 3 (4,2%) пациента – 1 (0,7%) пациент соответственно ($p=0,002$). Выживаемость в максимальный период наблюдения для пациентов с LFLG была значительно ниже, чем в группе пациентов с NFHG: 88,6 (95% доверительный интервал – ДИ 44–49,6) и 97,8 (95% ДИ 48,9–51) соответственно ($p=0,009$). По результатам регрессии Кокса независимыми предикторами летальности в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с LFLG являются и ударный объем [отношение шансов 0,8 (95% ДИ 0,9–1,1); $p=0,008$] и глобальная продольная деформация ЛЖ [отношение шансов 0,56 (95% ДИ 0,47–1,1); $p=0,01$].

Выводы. 1. После процедуры Ozaki пациенты группы с LFLG имеют более высокие риски неблагоприятных событий как на госпитальном этапе, так и в отдаленном периоде наблюдения по сравнению с пациентами с NFHG. 2. Предикторами госпитальной летальности в группе пациентов с LFLG являются длительность ишемии и масса ЛЖ. 3. Предикторами летальности в отдаленном периоде у пациентов с LFLG являются индекс УО ЛЖ и глобальная продольная деформация ЛЖ.

Ключевые слова: Low Flow Low Gradient, операция Ozaki, аортальный стеноз, индекс ударного объема, глобальная продольная деформация левого желудочка.

Для цитирования: Базылев В.В., Тунгусов Д.С., Бабуков Р.М. и др. Сравнение результатов у пациентов с Normal Flow High Gradient и Low Flow Low Gradient после коррекции выраженного аортального стеноза процедурой Ozaki в отдаленном периоде наблюдения. CardioСоматика. 2020; 11 (2): 25–32. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200098

Original article

Comparison of the results in Normal Flow High Gradient and Low Flow Low Gradient patients after correction of pronounced aortic stenosis with Ozaki procedure in the long-term observation

Vladlen V. Bazylev[✉], Dmitrii S. Tungusov, Ruslan M. Babukov, Fedor L. Bartosh, Artur I. Mikulyak,
Alena V. Gorshkova
Federal Center of Cardiovascular Surgery, Penza
[✉]cardio-penza@yandex.ru

Abstract

Relevance. It has been proven that patients with Low Flow Low Gradient (LFLG) after aortic valve replacement with biological or mechanical prostheses have a higher mortality rate and the number of adverse events compared with patients with Normal

Flow High Gradient (NFHG). However, there are currently no comparative studies of patients with NFHG and LFLG after the Ozaki procedure. The better hemodynamic properties of autopericardial cusps compared with biological prostheses can more favorably influence the results in patients with LFLG in the short and long-term follow-up periods.

Aim. 1. Compare the hospital and long-term results of patients of the LFLG group with the results of patients of the NFHG group after the Ozaki procedure. 2. Identify predictors of hospital and long-term mortality in patients with LFLG.

Materials and methods. All patients have been divided into two groups. Group 1: 137 patients with NFHG and signs of classic aortic stenosis: $AVA < 1 \text{ cm}^2$, $G_{\text{mean}} > 40$, SV index $\geq 35 \text{ ml/m}^2$ and normal left ventricle (LV) ejection fraction. Group 2: 71 patients with LFLG and underestimation of the average gradient indices ($G_{\text{mean}} < 40$) despite a decrease in the aortic valve aperture $AVA < 1 \text{ cm}^2$ amid a decrease in the index of stroke volume $< 35 \text{ ml/m}^2$ and LV systolic function.

Results. Hospital mortality after surgical correction of AV stenosis was significantly higher in patients of group 2: 3 (4.2%) patients and 1 (0.7%) patients, respectively ($p=0.002$). Survival at the maximum follow-up period for patients with LFLG was significantly lower than in the group of patients with NFHG 88.6 (95% confidence interval – CI 44–49.6) and 97.8 (95% CI 48.9–51), respectively ($p=0.009$). According to the results of the Cox regression analysis, the independent predictors of mortality in the long-term follow-up of patients with LFLG are the SV odds ratio 0.8 (95% CI 0.9–1.1); $p=0.008$ and the global longitudinal LV deformation (GLS) odds ratio 0.56 (95% CI 0.47–1.1); $p=0.01$.

Conclusions. 1. After the Ozaki procedure, patients with the LFLG group have higher risks of adverse events, both at the hospital stage and in the long-term follow-up, compared to patients with NFHG. 2. The duration of ischemia and LV mass are predictors of hospital mortality in the LFLG group of patients. 3. Predictors of long-term mortality in patients with LFLG are LV stroke volume index and global longitudinal LV deformation.

Key words. Low Flow Low Gradient, Ozaki surgery, aortic stenosis, stroke volume index, global longitudinal deformity of the left ventricle.

For citation: Bazylev V.V., Tungusov D.S., Babukov R.M. et al. Comparison of the results in Normal Flow High Gradient and Low Flow Low Gradient patients after correction of pronounced aortic stenosis with Ozaki procedure in the long-term observation. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (2): 25–32. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200098

Введение

Аортальный стеноз (АС) является наиболее распространенным заболеванием клапанного аппарата и наиболее частым показанием для замены аортального клапана (АК) у взрослых. Согласно современным рекомендациям, стеноз АК принято считать выраженным, если площадь эффективного отверстия АК (AVA) $\leq 1 \text{ cm}^2$, индекс площади отверстия ($iAVA$) $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, трансортальный средний градиент (G_{mean}) $\geq 40 \text{ мм рт. ст.}$ или пиковая скорость $\geq 4 \text{ м/с}$ и пиковый градиент $\geq 64 \text{ мм рт. ст.}$ [1]. Данную группу пациентов, согласно современным рекомендациям, принято обозначать как пациентов с нормальным потоком и высоким трансортальным градиентом Normal Flow High Gradient (NFHG) [2]. Однако на фоне сниженной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $< 50\%$, сниженного сердечного выброса и индексированного ударного объема (УО) ЛЖ $< 35 \text{ мл/м}^2$ могут возникать расхождения между показателями AVA и средним градиентом на АК (G_{mean}), т.е. значение G_{mean} может быть низким ($< 40 \text{ мм рт. ст.}$), несмотря на небольшую вычисленную площадь отверстия АК AVA ($\leq 1 \text{ cm}^2$). Таких пациентов относят к группе АС с низким потоком и низким трансортальным градиентом – Low Flow Low Gradient (LFLG) [2]. В нескольких крупных исследованиях было доказано, что пациенты с LFLG после протезирования АК биологическими или механическими протезами имеют более высокие смертность и количество неблагоприятных событий по сравнению с пациентами с NFHG [3–8]. Одни исследователи связывают это с повышенными рисками пациент-протезного несоответствия, другие – с более выраженным нарушением геометрии и функции миокарда [9–13].

Метод реконструкции створок аутоперикардом обладает лучшей гемодинамикой АК по сравнению с биологическими протезами и ограничивает пациента от осложнений, связанных с пациент-протезным несоответствием [14]. Мы предположили, что значительно лучшие гемодинамические свойства створок из аутоперикарда, близких к нативному клапану, и отсутствие осложнений, связанных с пациент-протезным несоответствием, могут несколько благоприятнее отражаться на результатах у пациентов с LFLG в ближайших и отдаленных периодах наблюдения.

Цели исследования:

1. Сравнить ближайшие и отдаленные результаты пациентов групп с LFLG с результатами пациентов группы с NFHG после реконструкции АК аутоперикардом по методике Ozaki.
2. Определить предикторы госпитальной и отдаленной летальности у пациентов с LFLG.

Материалы и методы

За текущий период с 2015 г. по декабрь 2019 г. выполнено 654 реконструкции створок аутоперикардом по методике Ozaki. Исходные характеристики, процедурные данные и результаты были собраны проспективно и сохранены в электронной базе данных в рамках исследования по изучению отдаленных результатов процедуры протезирования створок аутоперикардом по методике Ozaki. Исследование было одобрено местным этическим комитетом, письменное информированное согласие было получено у всех пациентов. Из анализа исключены пациенты с сопутствующей хирургической процедурой на другом клапане, сопутствующей хирургической процедурой на коронарных артериях и пациенты, которые были оперированы по поводу умеренной или выраженной недостаточности на АК. Сбор данных проводился на госпитальном этапе, в период 6–12 мес после оперативного вмешательства с последующим ежегодным осмотром и регистрацией данных до 4 лет. Пациентам, которые не могли по каким-либо причинам прибыть в клинику для осмотра, проводили опрос по телефону, чтобы определить выживаемость и функциональный класс (ФК) NYHA. Данные эхокардиографии этих пациентов были предоставлены по электронной почте.

Все исследуемые были разделены на две группы:

- 1-я группа – 137 пациентов с NFHG с признаками классического АС, $AVA < 1 \text{ cm}^2$, $G_{\text{mean}} > 40 \text{ мм рт. ст.}$, индексом УО ЛЖ $\geq 35 \text{ мл/м}^2$ и нормальными показателями ФВ ЛЖ. Средний возраст 60 ± 11 лет, 20 пациентов женского пола.
- 2-я группа – 71 пациент с LFLG – пациенты, у которых на фоне снижения индекса УО ЛЖ $< 35 \text{ мл/м}^2$ или систолической функции ЛЖ отмечалась недооценка показателей среднего градиента $G_{\text{mean}} < 40 \text{ мм рт. ст.}$,

Таблица 1. Сравнение предоперационных характеристик двух групп

Показатели	NFHG (n=137)	LFLG (n=71)	p
Индекс массы тела, кг/м ²	27,8±5,8	29,4±5,0	0,08
Площадь поверхности тела, м ²	1,88±0,2	1,9±0,2	0,2
Сахарный диабет	32 (12%)	8 (12%)	0,9
Euro SCORE I	5,0±0,8	6,9±2	0,002
Euro SCORE II	2,8±0,4	3,9±0,9	0,008
Артериальная гипертензия	130 (80%)	68 (95%)	0,03
Мультифокальный атеросклероз	20 (14%)	9 (13%)	0,1
Нарушение функции почек	9 (6,5%)	7 (9,8%)	0,08
Хроническая обструктивная болезнь легких	19 (13,8%)	3 (4%)	0,009
ФП	12 (9%)	9 (12,6%)	0,008
ФК I (NYHA)	16 (12%)	6 (9%)	0,03
ФК II (NYHA)	59 (43%)	9 (14%)	<0,001
ФК III (NYHA)	61 (44,5%)	45 (69%)	<0,001
ФК IV (NYHA)	1 (0,5%)	5 (7%)	<0,001
Средний ФК (NYHA)	2,0±1,3	2,6±1,1	0,007
6-минутный тест, м	347±90	276±84	<0,001
КДО ЛЖ, мл	140±30	134±30	0,06
ФВ ЛЖ, %	64±13	47±7	<0,001
Эффективный индекс УО ЛЖ, мл/м ²	38±3	29±7	<0,001
GLS ЛЖ, %	13±4	10±3	<0,001
Индекс объема ЛП	45±7	50±10	0,008
Индекс массы ЛЖ, г/м ²	178±20	175±21	0,1
Gmax, мм рт. ст.	85±21	55±9	<0,001
Gmean, мм рт. ст.	50±17	31,8±8	<0,001
AVA, см ²	0,9±0,2	0,67±0,1	<0,001
iAVA, см ² /м ²	0,47±0,01	0,35±0,1	<0,001
DVI	0,21±0,3	0,20±0,3	0,9
Диастолическая дисфункция 1-го типа	134 (97,8%)	65 (91,5%)	0,007
Диастолическая дисфункция 2-го типа	2 (1,4)	4 (5,6%)	0,009
Диастолическая дисфункция 3-го типа	1 (0,8%)	2 (2,8%)	0,02
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	37±6	45±10	<0,001

Примечание. Gmax – максимальный трансортальный градиент.

несмотря на незначительную площадь отверстия АК AVA<1 см². Средний возраст 61±10 лет, 13 пациентов женского пола.

Эхокардиография. Все пациенты проходили комплексную эхокардиографию с использованием ультразвуковых аппаратов (GE VIVID 7 PRO, VIVID 9, Норвегия). Трансторакальная эхокардиографическая оценка изучаемых параметров у пациентов проводилась в интервале частоты сердечных сокращений 60–80 уд/мин и после нормализации значений артериального давления (<150 и 90 мм рт. ст.). Эхокардиографические измерения выполняли в соответствии с рекомендациями Американского и Европейского обществ эхокардиографии [15]. Скорости и градиенты кровотока были получены из интегралов линейной скорости кровотока в соответствии с уравнением Бернулли. Измерение проводилось непрерывным волновым доплером на уровне АК в апикальной 5-камерной проекции. УО ЛЖ измеряли с помощью импульсного доплера в выходном тракте ЛЖ и индексировали на площадь поверхности тела. Расчет AVA проводили с помощью уравнения непрерывности с выполнением всех условий для точного расчета показателей. Безразмерный индекс (DVI) рассчитан как отношение интеграла линейной скорости кровотока через выносящий тракт ЛЖ (опре-

деленного с помощью импульсного доплера) к интегралу линейной скорости кровотока через АК (определенного непрерывно-волновым доплером). Конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, ФВ ЛЖ, УО ЛЖ вычислялись по методу Симпсона (biplane): измерения производились в апикальных позициях, во взаимно перпендикулярных плоскостях, в 4- и 2-камерной проекциях. Измерение продольной деформации ЛЖ выполнялось в автономном режиме методом спектрекинга. Показатель глобальной продольной деформации (GLS) ЛЖ рассчитывали как среднее значение продольной деформации 2-, 3- и 4-камерного апикального обзора в состоянии покоя.

Статистические методы

База данных составлялась в виде электронных таблиц в программе Microsoft Office Excel 2007. Обработка данных производилась в демоверсии SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences). Все данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Значимость различий между количественными признаками определялась при помощи t-критерия для независимых групп, между качественными признаками – при помощи непараметрических методов (критерий Манна–Уитни, $p<0,05$). Категори-

Таблица 2. Сравнение госпитальных событий пациентов с NFHG и LFLG

Показатели	NFHG (n=137)	LFLG (n=71)	p
Госпитальная летальность	1 (0,7%)	3 (4,2%)	0,002
Атриовентрикулярные блокады 2–3-й степени	0	3 (4,2%)	<0,001
Послеоперационные пароксизмы ФП	4 (2,9%)	8 (11,2%)	<0,001
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	2 (1,4%)	6 (8,4%)	<0,001
Постановка внутриаортального баллонного контрапульсанта	0	0	–
Количество дней в отделении реанимации и интенсивной терапии	5,8±2	3,0±1	0,008

Таблица 3. Сравнение показателей в группах пациентов с NFHG и LFLG в максимальный период наблюдения

Показатели	NFHG (n=137)	LFLG (n=71)	p
ФК 0 (NYHA)	42 (30,6%)	5 (7%)	<0,001
ФК I (NYHA)	65 (47,4%)	20 (28,2%)	<0,001
ФК II (NYHA)	28 (20,4%)	40 (56,3%)	<0,001
ФК III (NYHA)	2 (1,4%)	6 (8%)	<0,001
ФК IV (NYHA)	0	0	
Средний ФК (NYHA)	1,1±0,4	1,5±0,6	0,02
6-минутный тест, м	415±70	380±84	<0,001
КДО ЛЖ, мл	117±18	94±27	<0,001
ФВ ЛЖ, %	65±3	69±3	0,03
Эффективный индекс УО ЛЖ, мл/м ²	37,6±3	29±5	<0,001
GLS ЛЖ, %	16,8±3,3	13,3±3	<0,001
Индекс объема ЛП	40±4	46±6	<0,001
Индекс массы ЛЖ, г/м ²	106±16	133±29	<0,001
Gmax, мм рт. ст.	13±4	12,5±5	0,09
Gmean, мм рт. ст.	6,2±1,8	6,0±1,6	0,1
AVA, см ²	2,9±0,4	2,8±0,2	0,1
iAVA, см ² /м ²	1,4±0,1	1,4±0,1	0,1
DVI	0,65±0,1	0,62±0,1	0,1
Диастолическая дисфункция 1-го типа	128 (93,4%)	65 (91,5%)	0,007
Диастолическая дисфункция 2-го типа	2 (1,4%)	4 (5,6%)	0,009
Диастолическая дисфункция 3-го типа	1 (0,8%)	2 (2,8%)	0,02
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	27±6	39±7	<0,001

альные переменные выражались в процентах и сравнивались с использованием соответствующего критерия Пирсона χ^2 или точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$. Модель множественной логистической регрессии использовалась для определения предикторов ранней смертности, а регрессия Кокса применялась для определения предикторов поздней смертности, включая все переменные, перечисленные в прилагаемых таблицах. Результаты выражены отношениями шансов и рисков, сообщенными с 95% доверительными интервалами (ДИ). Проведен анализ выживаемости по Каплану–Мейеру с построением кривых для групп, которые сравнивались с помощью логарифмической статистики. Первичной конечной точкой были 4-летняя смертность от всех причин и госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности (СН).

Результаты

Предоперационные характеристики пациентов двух групп представлены в табл. 1. Максимальный период наблюдения обеих групп составил 50 мес, сред-

ний период наблюдения 33±9 мес. Средний период наблюдения групп пациентов с LFLG и с NFHG составил 33,7±8 и 32,5±7 мес соответственно. Пациенты в группе с LFLG были чаще мужчинами, имели более высокую долю нарушения функции почек, артериальной гипертензии, нарушений ритма (фибрилляции предсердий – ФП), более низкую толерантность к физической нагрузке, худшую систолическую функцию ЛЖ и индекс УО ($p < 0,05$). Не было различий по времени ишемии и по времени искусственного кровообращения ($p \geq 0,05$); см. табл. 1.

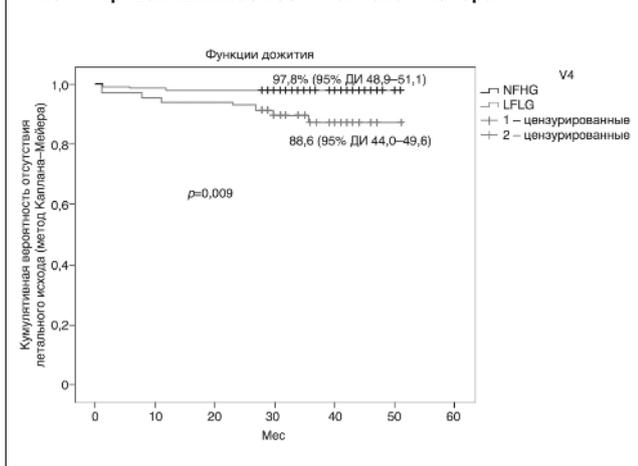
Госпитальная летальность после хирургической коррекции была достоверно выше у пациентов в группе с LFLG, чем у пациентов в группе с NFHG, и составила 3 (4,2%) и 1 (0,7%) пациент соответственно ($p = 0,002$). У пациентов с LFLG отмечались более длительное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, более частое возникновение послеоперационных пароксизмов ФП, возникновение атриовентрикулярных блокад 2–3-й степени, требующих постановки электрокардиостимулятора (табл. 2).

Выживаемость в максимальный период наблюдения после хирургической коррекции АК для паци-

Таблица 4. Результаты регрессионного анализа Кокса по определению предикторов отдаленной летальности

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
Индекс массы ЛЖ, г/м ²	1,6	0,9–2,6	0,05
GLS, %	0,56	0,40–1,1	0,006
ФК (НУНА)	0,9	0,86–1,0	0,2
Индекс массы тела	0,7	0,9–1,0	0,1
КДО ЛЖ, мл	0,3	0,98–1,0	0,9
Индекс УО ЛЖ	0,8	0,47–1,1	0,008
ФВ ЛЖ, %	0,9	0,86–1,0	0,22
Возраст, лет	1,1	0,9–1,4	0,05

Рис. 1. Кривая выживаемости Каплана–Мейера.

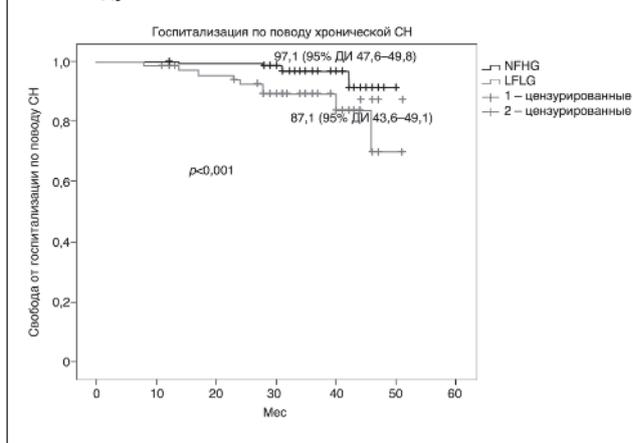


ентов с LFLG была значительно ниже, чем в группе пациентов с NFHG, и составила 88,6 (95% ДИ 44–49,6) и 97,8 (95% ДИ 48,9–51) соответственно ($p=0,009$); рис. 1.

Нужно отметить, что в послеоперационном максимальном периоде наблюдения отмечались значительные улучшения в показателях трансортальных градиентов, площади отверстия АК и не было никаких различий между группами по сократительной способности ЛЖ. В обеих группах отмечалось значительное улучшение толерантности к физической нагрузке (см. табл. 2). Отмечалось улучшение ФК НУНА по сравнению с предоперационным периодом у пациентов группы с LFLG (от $2,6\pm 1,1$ до $1,5\pm 0,6$; $p<0,001$) и у пациентов группы с NFHG (с $2,0\pm 1,3$ до $1,1\pm 0,4$; $p<0,001$). Тем не менее пациенты группы с LFLG чаще имели постоянную или рецидивирующую СН после хирургической коррекции АС, с меньшей свободой от госпитализаций по поводу СН. Свобода от госпитализаций по поводу СН в группе с LFLG была значительно ниже по сравнению с пациентами в группе с NFHG 87,1 (95% ДИ 43,6–49) и 97,1 (95% ДИ 47,6–49,8) соответственно ($p=0,001$); рис. 2.

Послеоперационное ремоделирование ЛЖ у пациентов в группе с LFLG было более медленным, чем у пациентов в группе с NFHG. Пациенты в группе с LFLG в послеоперационном периоде наблюдения имели значительно меньшую регрессию массы ЛЖ по сравнению с пациентами в группе с NFHG 130 ± 19 г/м² и 112 ± 16 г/м² соответственно ($p<0,001$). Несмотря на отсутствие различий в показателях ФВ ЛЖ, в послеоперационном периоде отмечались значительные различия в GLS между двумя группами – $13,3\pm 2\%$ и $16,5\pm 2\%$ соответственно ($p<0,001$); табл. 3. Нужно отметить, что у пациентов в группе с LFLG в отдаленном

Рис. 2. Кривая Каплана–Мейера свободы от госпитализаций по поводу ХСН.



периоде наблюдения отмечались чаще нарушения ритма (ФП): LFLG – 4 (5,6%) случая в группе, NFHG – 1 (0,7%) случай ($p=0,001$); см. табл. 2.

По результатам мультивариантного логистического анализа значимыми независимыми предикторами госпитальной летальности у пациентов с LFLG являются индекс массы ЛЖ [отношение шансов – ОШ 1,9 (95% ДИ 0,98–2,9); $p=0,01$] и время ишемии [ОШ 1,7 (95% ДИ 0,96–2,4); $p=0,03$]. По результатам регрессии Кокса независимыми предикторами летальности в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с LFLG являются индекс УО [ОШ 0,8 (95% ДИ 0,9–1,1); $p=0,008$] и GLS ЛЖ [ОШ 0,56 (95% ДИ 0,47–1,1); $p=0,01$]; табл. 4.

Обсуждение

Целью данного одноцентрового исследования являлось изучение влияния процедуры реконструкции створок АК аутоперикардом по методике Ozaki на группы пациентов с LFLG и NFHG. На сегодняшний день доказано, что пациенты с LFLG имеют более высокую смертность и более значительное количество неблагоприятных событий, чем пациенты с NFHG [3–8]. Одни исследователи связывают это с более высокими рисками пациент-протезного несоответствия, другие – с более выраженным нарушением геометрии и функции миокарда [9–13]. С другой стороны, очевидно, что прогноз LFLG с АС при медикаментозном лечении более неблагоприятный по сравнению с хирургическим лечением [3, 16, 17]. Учитывая тот факт, что пациенты с LFLG являются более тяжелыми в клиническом плане по сравнению с пациентами с NFHG и более чувствительны к остаточным градиентам на АК, становится очевидно, что для этой категории пациентов имплантация протезов с гемодинамикой, близкой к

нативному клапану, может благоприятнее отразиться на отдаленных результатах. Одним из таких хирургических методов является реконструкция створок АК аутоперикардом по методике Ozaki. Метод реконструкции створок аутоперикардом обладает лучшей гемодинамикой АК по сравнению с биологическими протезами и не ограничивает пациента от осложнений, связанных с пациент-протезным несоответствием [14]. Учитывая столь значимые различия в гемодинамических характеристиках на АК по сравнению с биологическими протезами, мы предположили, что результаты после процедуры Ozaki могут несколько отличаться от известных на сегодняшний день исследований.

Предоперационные характеристики двух групп показали, что пациенты группы с LFLG по сравнению с пациентами группы с NFHG имели больше случаев гипертонической болезни в анамнезе, чаще имели патологию почек, более выраженную гипертрофию ЛЖ, дилатацию левого предсердия (ЛП), более выраженные явления легочной гипертензии и более низкие показатели контрактильной функции ЛЖ. По возрастным показателям отличий не было, однако в группе с LFLG было больше пациентов женского пола. У этой группы пациентов чаще отмечались признаки выраженной диастолической дисфункции ЛЖ (см. табл. 1). Возможно, это и явилось причиной несколько более большого количества летальных событий и нарушения ритма на госпитальном этапе (см. табл. 2).

После проведенного оперативного лечения в обеих группах пациентов отмечались значительное улучшение симптомов, улучшение в показателях трансортальных градиентов, регрессия гипертрофии ЛЖ, улучшение толерантности к физической нагрузке и улучшение ФК СН. В обеих группах не выявлено ни одного случая пациент-протезного несоответствия (см. табл. 3).

Однако, несмотря на положительное влияние хирургической коррекции АК в обеих группах, отдаленная летальность и количество госпитализаций, связанных с явлениями СН, были достоверно выше в группе с LFLG. Свобода дожития в группе с LFLG и группе с NFHG составила 88,6 (95% ДИ 44–49,6) и 97,8 (95% ДИ 48,9–51) соответственно ($p=0,009$), свобода от госпитализации по поводу СН в группах составила 87,1 (95% ДИ 43,6–49) и 97,1 (95% ДИ 47,6–49,8) соответственно ($p=0,001$); см. рис. 2. По мнению некоторых авторов, это может быть связано с тем, что пациенты группы с LFLG имеют более позднюю стадию заболевания, что отражается более серьезным внутренним повреждением миокарда (большой фиброз миокарда) и худшей продольной функцией ЛЖ, более выраженной гипертрофией ЛЖ и наличием явлений, ограничивающих физиологическую работу ЛЖ. Это, в свою очередь, провоцирует низкий сердечный выброс, несмотря на наличие у некоторых пациентов сохраненной ФВ ЛЖ. Во многом данная группа пациентов сильно напоминает пациентов с СН с сохранной ФВ, для которых характерен неблагоприятный прогноз в отдаленном периоде [18–24].

Независимыми предикторами госпитальной летальности у пациентов с LFLG являются индекс массы ЛЖ [ОШ 1,9 (95% ДИ 0,98–2,9); $p=0,01$] и время ишемии [ОШ 1,7 (95% ДИ 0,96–2,4); $p=0,03$]. Во многом это объясняется тем, что протезирование створок аутоперикардом является достаточно трудоемким процессом, что, несомненно, требует длительного

времени пережатия аорты, и пациенты с большой массой ЛЖ в значительной степени более подвержены неблагоприятным событиям.

Предикторами отдаленной летальности в группе пациентов с LFLG по регрессии Кокса являются индекс УО ЛЖ [ОШ 0,8 (95% ДИ 0,9–1,1); $p=0,008$] и GLS [ОШ 0,56 (95% ДИ 0,47–1,1); $p=0,001$].

По нашему мнению, логично, что индекс УО ЛЖ является значимым и независимым фактором выживаемости в отдаленном периоде, так как фактически он отражает изменение функции ЛЖ в результате нарушения как систолической, так и диастолической дисфункции ЛЖ и имеет доказанную сильную и независимую корреляцию с худшим исходом и выживаемостью. В исследовании D. Mohty и соавт. сообщалось, что показатель индекса УО ЛЖ был независимым предиктором неблагоприятных событий в отдаленном периоде у пациентов с LFLG, что согласуется с результатами нашего исследования [25].

Другим не менее важным предиктором отдаленной летальности является показатель GLS. В нескольких крупных исследованиях сообщалось, что GLS – значимый фактор риска летальных событий у пациентов с LFLG в отдаленном периоде наблюдения [26, 27]. Показатель GLS ЛЖ может быть более чувствительным маркером к изменениям систолической функции ЛЖ, чем ФВ ЛЖ у пациентов с LFLG. ФВ ЛЖ может длительное время недооценивать выраженность систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с выраженным стенозом АК, особенно на фоне незначительных размеров ЛЖ и выраженной концентрической гипертрофии, несмотря на развитие субклинической систолической дисфункции миокарда ЛЖ [28, 29].

В нашем исследовании продемонстрировано, что пациенты группы с LFLG имеют несколько более высокую смертность и неблагоприятные события как на госпитальном этапе, так и в отдаленном периоде по сравнению с пациентами группы с NFHG. Во многом это связано с особенностями данной группы, которые обсуждались выше. Тем не менее очевидно, что пациенты обеих групп несомненно имеют значительную пользу от хирургической коррекции. Кроме этого, при сопоставлении результатов выживаемости нашего исследования с ранее проведенными после протезирования нам кажется, что пациенты группы с LFLG после процедуры Ozaki имеют несколько лучшие результаты. Несомненно, это требует дальнейшего изучения для того, чтобы понять, от какого из методов хирургической коррекции группа пациентов с LFLG имеет максимальную пользу.

Выводы

1. После процедуры Ozaki пациенты группы с LFLG имеют более высокие риски неблагоприятных событий как на госпитальном этапе, так и в отдаленном периоде наблюдения по сравнению с пациентами с NFHG.
2. Предикторами госпитальной летальности в группе пациентов с LFLG являются длительность ишемии и масса ЛЖ.
3. Предикторы летальности в отдаленном периоде у пациентов с LFLG – индекс УО ЛЖ и GLS ЛЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: e57–e185
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; Aug 26 [Epub ahead of print].
3. Clavel MA, Bertelot-Richer M, Le Ven F et al. Impact of classic and paradoxical low flow on survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 645–53.
4. Levy F, Laurent M, Monin JL et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis. Operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1466–72.
5. Tribouilloy C, Levy F, Rusinaru D et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1865–73.
6. Connolly HM, Ob JK, Schaff HV et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation* 2000; 101: 1940–6.
7. Mobty D, Magne J, Deltreuil M et al. Outcome and impact of surgery in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction: a cardiac catheterization study. *Circulation* 2013; 128: S235–S242. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000031>
8. Lopez-Marco A, Miller H, Youbana A et al. Low-flow low-gradient aortic stenosis: surgical outcomes and mid-term results after isolated aortic valve replacement. *Eur J Cardio Thor Surg* 2016; 49 (6): 1685–90. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv449>
9. O'Sullivan CJ, Englberger L, Hosek N et al. Clinical outcomes and revascularization strategies in patients with low-flow, low-gradient severe aortic valve stenosis according to the assigned treatment modality. *J Am Coll Cardiol* 2015; 8: 704–17.
10. Brogan W, Grayburns P, Lange R, Hills I. Prognosis after valve replacement in patients with severe aortic stenosis and low transvalvular pressure gradient. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1657–60.
11. Pereira JJ, Lauer MS, Basbir M et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1356–63.
12. Blitz L, Gorman M, Hermann H. Results of aortic valve replacement for aortic stenosis with relatively low transvalvular pressure gradients. *Am J Cardiol* 1998; 81: 358–62.
13. Pibarot P, Dumesnil JG. Valve prosthesis-patient mismatch, 1978 to 2011: from original concept to compelling evidence. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1136–9.
14. Базылев В.В., Россейкин Е.В., Бабукоев Р.М. и др. Сравнение ближайших и среднесрочных результатов у пациентов с узким корнем аорты после протезирования аортального клапана биологическим протезом с аннулорасширяющей пластикой корня аорты и протезированием створок аутоперикардом по методике ОЗАКИ. *Клин. и эксперим. хирургия*. 2019; 7 (1): 34–43. [Bazylev V.V., Rosseikin E.V., Babukov R.M. et al. Sroavnenie blizbaishikh i srednesrochnykh rezul'tatov u patsientov s uzkim kornem aorty posle protezirovaniia aortal'nogo klapana biologicheskim protezom s annulorashtirayushchey plastikoy kornya aorty i protezirovaniem stvorok aupterikardom po metodike OZAKI. *Klin. i eksperiment. khirurgiya*. 2019; 7 (1): 34–43.]
15. Baumgartner H, Chahr et al. Recommendations for echocardiography Assessment of aortic valve stenosis: focused European Association Update Cardiovascular Tomography and American Societyechocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30: 372–92.
16. Awtry E, Davidoff R. Low-flow/low-gradient aortic stenosis. *Circulation* 2011; 124: 739–41.
17. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1845–53.
18. Barasch E, Fan D, Chukwu EO et al. Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low transvalvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights. *J Heart Valve Dis* 2008; 17: 81–8.
19. Lancellotti P, Donal E, Magne J et al. Impact of global left ventricular afterload on left ventricular function in asymptomatic severe aortic stenosis: a two-dimensional speckle-tracking study. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 537–43.
20. Herrmann S, Stork S, Niemann M et al. Low-gradient aortic valve stenosis: Myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 402–12.
21. Cramariuc D, Cioffi G, Rieck AE et al. Low-flow aortic stenosis in asymptomatic patients: valvular arterial impedance and systolic function from the SEAS substudy. *J Am Coll Cardiol* 2009; p. 390–9.
22. Pai RG, Varadarajan P, Razzouk A. Survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis with low ejection fraction and low gradient with normal ejection fraction. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1781–9.
23. Lee SP, Kim YJ, Kim JH et al. Deterioration of myocardial function in paradoxical low-flow severe aortic stenosis: two-dimensional strain analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 976–83.
24. Adda J, Mielot C, Giorgi R et al. Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography: a multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 27–35.
25. Mobty D, Boulogne C, Magne J et al. Prevalence and long-term outcome of aortic prosthesis-patient mismatch in patients with paradoxical low-flow severe aortic stenosis. *Circulation* 2014; 130 (11; Suppl. 1): S25–31.
26. D'Andrea A, Carbone A, Agricola E et al. Predictive Value of Left Ventricular Myocardial Deformation for Left Ventricular Remodeling in Patients With Classical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32 (6): 730–6. DOI: 10.1016/j.echo.2019.03.002
27. Dabou A, Bartko PE, Capoulade R et al. Usefulness of global left ventricular longitudinal strain for risk stratification in low ejection fraction, low-gradient aortic stenosis: results from the multicenter True or Pseudo-Severe Aortic Stenosis study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8 (3): e002117. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002117
28. Lancellotti P, Donal E, Magne J et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart* 2010; 96: 1364–71. DOI: 10.1136/bht.2009.190942
29. Delgado V, Tops LF, van Bommel RJ et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J* 2009; 30: 3037–47. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp351

Информация об авторах / Information about the authors

Базылев Владлен Владленович – д-р мед. наук, проф., глав. врач
ФГБУ ФЦССХ. E-mail: cardio-penza@yandex.ru

Тунгусов Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург,
зав. 2-м КХО ФГБУ ФЦССХ

Бабуков Руслан Медарисович – врач-кардиолог, врач ультразвуковой
диагностики ФГБУ ФЦССХ

Бартош Федор Леонидович – врач ультразвуковой диагностики, врач-кардиолог
ФГБУ ФЦССХ

Микуляк Артур Иванович – сердечно-сосудистый хирург ФГБУ ФЦССХ

Горшкова Алена Витальевна – врач ультразвуковой диагностики
ФГБУ ФЦССХ

Vladlen V. Bazylev – D. Sci. (Med.), Prof., Federal Center of Cardiovascular
Surgery. E-mail: cardio-penza@yandex.ru

Dmitrii S. Tungusov – Cand. Sci. (Med.), Federal Center of Cardiovascular
Surgery

Ruslan M. Babukov – cardiologist, Federal Center of Cardiovascular Surgery

Fedor L. Bartosh – cardiologist, Federal Center of Cardiovascular Surgery

Artur I. Mikulyak – cardiovascular surgeon, Federal Center of Cardiovascular
Surgery

Alena V. Gorshkova – ultrasound doctor, Federal Center of Cardiovascular
Surgery

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.07.2020

Поражения сердца у лиц с артериальной гипертензией разной степени риска: возможности диагностики и лечения

А.Н. Бритов^{1,2}, Е.М. Платонова³, Н.А. Елисеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУЗ «Медико-санитарная часть №170 ФМБА России», Королев, Россия

✉ abritov@gnicpm.ru

Аннотация

В статье на основании научной литературы и собственных данных обсуждается проблема гипертонической болезни сердца в реальной амбулаторно-поликлинической практике и особенно про проведении профилактических обследований у работающего населения. Показано, что применение современных методов диагностики, в частности эхокардиографии с доплерографией, включая импульсно-волновой тканевой режим, должно быть неотъемлемым исследованием, входящим в профосмотр, а также диспансеризацию, которая охватывает все более широкие слои населения нашей страны. Эхокардиографию целесообразно выполнять для уточнения сердечно-сосудистого риска и подтверждения электрокардиографического диагноза гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), дилатации левого предсердия или предполагаемых заболеваний сердца (ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, другие нарушения ритма). Показано, что концентрическая ГЛЖ является самым сильным предиктором повышенного риска развития сердечной недостаточности, хотя степень ГЛЖ не всегда находится в прямой зависимости от степени артериальной гипертензии и продолжительности болезни.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипертоническая болезнь сердца, гипертрофия миокарда, концентрическое ремоделирование миокарда, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия миокарда.

Для цитирования: Бритов А.Н., Платонова Е.М., Елисеева Н.А. Поражения сердца у лиц с артериальной гипертензией разной степени риска: возможности диагностики и лечения. *CardioСоматика*. 2020; 11 (2): 33–39. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200228

Review

Heart lesions in individuals with arterial hypertension of various risk levels: the possibility of diagnosis and treatment

Anatolii N. Britov^{1,2}, Elena M. Platonova³, Nina A. Eliseeva¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Medical Unit №170, Korolyov, Russia

✉ abritov@gnicpm.ru

Abstract

Based on scientific literature and own data, the article discusses the problem of hypertensive heart disease in real outpatient practice and especially in conducting preventive examinations in the working population. It is shown that the use of modern diagnostic methods, in particular electrocardiography with dopplerography, including pulse-wave tissue mode, should be an integral study included in the professional examination, as well as medical examination, which covers an increasing number of the population of our country. Echocardiography should be performed to clarify the cardiovascular risk and confirm the electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy (LVH), left atrial dilatation, or suspected heart diseases (coronary heart disease, atrial fibrillation, other rhythm disorders). It has been shown that concentric LVH is the strongest predictor of an increased risk of heart failure, although the degree of LVH is not always directly related to the degree of hypertension and the duration of the disease.

Key words: arterial hypertension, hypertensive heart disease, myocardial hypertrophy, concentric remodeling of the myocardium, concentric hypertrophy, eccentric myocardial hypertrophy.

For citation: Britov A.N., Platonova E.M., Eliseeva N.A. Heart lesions in individuals with arterial hypertension of various risk levels: the possibility of diagnosis and treatment. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (2): 33–39. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200228

В течение длительного времени в рекомендациях по артериальной гипертензии (АГ) основное внимание уделялось значениям артериального давления (АД) как единственным или основным переменным, определяющим необходимость и тип лечения. Но с 1990-х годов и по настоящее время Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов, Европейского общества артериальной гипертензии и Европейского обще-

ства атеросклероза предлагают при профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) и других органических поражений руководствоваться количественной оценкой общего (или глобального) риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); рис. 1, 2. Данная концепция основана на том факте, что только небольшая часть населения с гипертонической болезнью (ГБ) имеют только повышение АД, а у большинства выявляются дополнительные факторы риска (ФР).

Рис. 1. Европейская схема оценки общего сердечно-сосудистого риска для двух категорий стран с низким и высоким исходным риском (Россию, как правило, относят к последним).

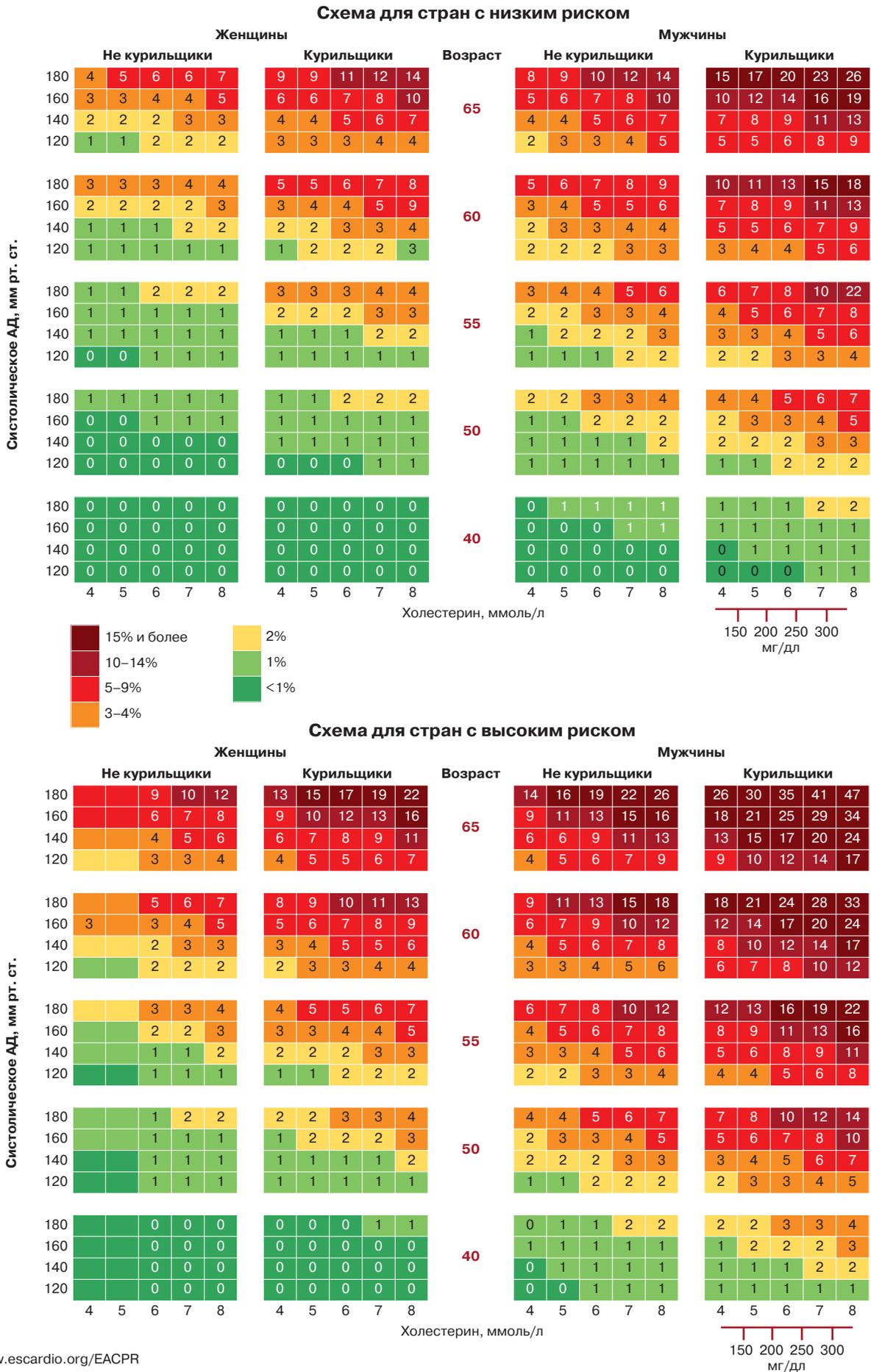


Рис. 2. Карта оценки сердечно-сосудистого риска у лиц с АГ в зависимости от стадии болезни и степени повышения АД.

Стадии ГБ	Другие ФР, ПОМ	Степень повышения АД, мм рт. ст.			
		высокое нормальное (САД 130–139, ДАД 85–89)	1-я степень (САД 140–159, ДАД 90–99)	2-я степень (САД 160–179, ДАД 100–109)	3-я степень (САД ≥180, ДАД ≥110)
I (неосложненная)	Нет других ФР	Низкий риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
	1–2 ФР	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренно-высокий риск	Высокий риск
	≥3 ФР	Низко-умеренный риск	Умеренно-высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
II (бессимптомное заболевание)	ПОМ, ХБП стадии 3 или диабет без поражения органов	Умеренно-высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий/очень высокий риск
III (установленное заболевание)	Установленное ССЗ, ХБП стадии 4 и выше или диабет с поражением органов	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек.

Кроме того, при одновременном наличии повышенное АД и другие ФР ССЗ могут потенцировать друг друга, что приводит к общему риску ССЗ, превышающему сумму его отдельных компонентов [1]. Оценка суммарного риска ССЗ сравнительно легка в отдельных подгруппах пациентов, таких как пациенты с предрасположенностью к установленным ССЗ, сахарному диабету, АГ, ИБС с резко повышенными единичными ФР. Во всех этих условиях общий риск ССЗ высок или очень высок, что требует интенсивных мер по снижению кардиоваскулярного риска.

Длительное повышение АД вызывает разные изменения в структурах миокарда, коронарных сосудов и проводящей системы сердца. По мнению ряда авторов [2, 3], такие изменения, как гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), дилатация полостей сердца, можно описывать под общим названием «гипертоническая болезнь сердца» (ГБС). Нарушенная систолическая и диастолическая функции левого желудочка (ЛЖ), болевая и безболевая ишемия, аритмии – все это способствует высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По данным Фремингемского проспективного (36-летнего) исследования, АГ предрасполагает к инфаркту миокарда (ИМ), который часто течет нераспознанным. Причем при более тяжелой стадии АГ наблюдается больший процент нераспознанных случаев ИМ [4].

Управление уровнем АД эффективно снижает осложнения ГБ, но контроль АД на целевых значениях выполняется не всегда. Согласно данным, полученным по Федеральной программе «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», принимают антигипертензивные препараты 69,5% больных АГ, из них эффективно лечатся 27,3%, контролируют АД на целевом уровне 23,2% [1]. Кроме того, недавние рекомендации Российского и Европейского медицинских обществ по АГ продолжают изменять целевые уровни АД, оптимальные для предотвращения осложнений АГ [2, 3].

В то же время врач должен учитывать форму «J» кривой взаимодействия АГ и коронарной васкуляризации у больных с ГБ и ИБС, которая описывает форму взаимосвязи между АД и риском заболеваемости и/или смертности от ССЗ. Форма «J» отражает повышенный риск при высоких уровнях АД, причем риск падает параллельно снижению АД до достижения надира, ниже которого дальнейшее снижение АД начинает увеличивать риск.

Многолетняя АГ приводит к сложным изменениям в геометрии сердечной мышцы, которая, в свою оче-

редь, приводит к развитию ГЛЖ, ИБС, различным нарушениям проводимости и хронической сердечной недостаточности – СН (со сниженной или сохраненной систолической функцией) [1, 5, 6]. В последней версии Международной классификации болезней (10-й пересмотр) для АГ выделено несколько кодов (I10–I15), включающих разные формы АГ, в том числе и I11 – ГБС (с преимущественным поражением сердца) с (застойной) СН и без нее.

Патофизиологически ГБС охватывает как прямые, так и косвенные последствия длительно неконтролируемой или неадекватно контролируемой АГ. Патофизиология ГБС является следствием сложного взаимодействия нарушенной гемодинамики, структурных, клеточных, нейрогормональных и молекулярных факторов [7, 8]. Повышение АД приводит к неблагоприятным изменениям в структурах и функциях сердца за счет увеличения постнагрузки и нейрогормональных и сосудистых изменений. Часть кардиомиоцитов подвергается гипертрофии, это адаптивный ответ при повышении давления на стенки ЛЖ. Исследования, проведенные Ж.Д. Кобалавой и соавт. [9], позволили установить, что на первой стадии экспериментальной АГ в миокарде обоих желудочков сердца с одной стороны развивается гипертрофия миофибрилл, а с другой – увеличивается интенсивность апоптоза кардиомиоцитов. Между этими процессами имеется достоверная положительная корреляционная связь. Был сделан вывод, что усиление апоптоза кардиомиоцитов при АГ является фактором, лимитирующим развитие чрезмерной гипертрофии миокарда. Перегрузка давлением ЛЖ и потеря взаимного регулирования между профибротическими и антифибротическими процессами связаны с повышенным синтезом коллагена и снижением активности коллагеназы, что способствует развитию фиброза желудочков. Первоначально эти изменения носят компенсаторный характер и бессимптомны. В результате этого снижается скорость релаксации, диастолического всасывания и увеличивается пассивная жесткость ЛЖ. Позже они будут симптоматическими в результате изменений в пространственной ориентации коллагеновых волокон, что еще более ухудшит диастолическое наполнение ЛЖ и сокращение кардиомиоцитов. Происходят расширение ЛЖ и нарушение его систолической и диастолической функции. Эти структурные и функциональные изменения также несут ответственность за нарушения коронарного резерва и желудочковые и/или предсердные аритмии [3].

Таблица 1. Характеристика пациентов с учетом ФР и антигипертензивной терапии

Показатель	Мужчины (n=237)	Женщины (n=277)	Всего (n=514)
Знали о наличии АГ, n (%)	170 (72)	244 (88)	414 (81)
Принимали антигипертензивные препараты, n (%)	120 (51)	201 (72)	321 (62)
Эффективно лечились, n (%)	78 (33)	129 (46)	207 (40)
Гиперхолестеринемия, n (%)	141 (59)	234 (84)	275 (73)
Курение, n (%)	163 (69)	64 (23)	227 (53)
Гипергликемия натощак >6 ммоль/л, n (%)	64 (29)	55 (20)	123 (24)
Абдоминальное ожирение, n (%)	89 (37)	188 (68)	277 (54)
Признаки ГЛЖ по ЭКГ, n (%)	86 (36)	56 (20)	142 (28)

Всемирная организация здравоохранения ведет мониторинг тенденций и детерминант ССЗ. Распространенность гипертензии остается высокой во всех странах, с диапазоном от 20 до почти 50%. Большинство промышленно развитых стран имеют более высокую распространенность АГ [10]. Распространенность ГЛЖ тесно связана с возрастом и тяжестью АГ, колеблется от 6% у людей моложе 30 лет до 43% у лиц старше 69 лет и от 20% у людей, которые имеют легкую АГ, до 50% при тяжелой гипертензии и достигает 60% у пациентов с более серьезной гипертензией. ИБС также является частым осложнением ГБ у лиц всех возрастов [11].

Основная цель диагностики у больных АГ – раннее выявление поражения органов-мишеней (ПОМ); оценка ГЛЖ имеет решающее значение в этом отношении [1, 2, 8]. Электрокардиография (ЭКГ) входит в перечень обязательных инструментальных методов исследования больных АГ. Для выявления ГЛЖ используют индекс Соколова–Лайона – $SV1+RV5>3,5$ мВ (милливольт), $RavL>1,1$ мВ, а также Корнельское произведение ($RavL+SV5$) $mm \times QRS$ $ms > 2440$ $mm \times ms$ [12]. Чувствительность и специфичность ЭКГ-критериев ГЛЖ недостаточны (25 и 60%), однако ЭКГ пока широко используется для скрининга, так как остается относительно недорогим и доступным методом исследования. Кроме того, с помощью ЭКГ можно выявить пациентов с признаками перегрузки камер сердца, ишемией, нарушениями проводимости, дилатацией левого предсердия (ЛП) и аритмиями, включая фибрилляцию предсердий [13].

Эхокардиография (ЭхоКГ) и доплер-ЭхоКГ имеет некоторые технические ограничения, но позволяет более детально изучить анатомические особенности сердца и оценить его систолическую и диастолическую функцию [14–16]. Для выявления ГЛЖ и ее типа измеряют толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки в диастолу, а также конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ. Вычисляют относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ как отношение толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) к 1/2 КДР (2 ТЗСЛЖ/КДР). В норме $ОТС<0,42$. ЭхоКГ позволяет рассчитать массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ). В современных аппаратах формула для расчета ММЛЖ может быть заложена в программу исследования. Наиболее часто используется формула Devereux и Reichek (Penn convention): $ММЛЖ (г) = 1,04 \times [(КДР+ТМЖП+ТЗСЛЖ)^3 - КДР^3] - 13,6$. Все исходные показатели исчисляются в сантиметрах. Многими исследованиями показано, что ММЛЖ, вычисленная по этой формуле, переоценена приблизительно на 20%. В настоящее время предложена модифицированная формула, дающая более адекватное представление о ММЛЖ: $ММЛЖ (г) = 0,8 [1,04 \times (КДР+МЖП+ЗСЛЖ)^3 - КДР^3] + 0,6 [17]$.

Существуют формулы вычисления ММЛЖ, основанные на объемных измерениях: метод «площадь – длина», способ усеченного эллипсоида, еще точнее отра-

жающие реальную величину ММЛЖ, но они имеют ряд ограничений и более сложны технически. Расчет ММЛЖ по формуле «площадь – длина»: $ММЛЖ = \rho \times 5/6 [A1(1+t) - A2L]$, где ρ – плотность ткани миокарда, $A1$ – площадь поперечного сечения ЛЖ в диастолу на уровне папиллярных мышц, включая толщину стенок, $A2$ – площадь поперечного сечения ЛЖ в диастолу на уровне папиллярных мышц, L – длинная ось ЛЖ, t – толщина стенки ЛЖ в диастолу [18].

Величина ММЛЖ в значительной степени зависит от размеров тела. В этой связи рассчитывают индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Верхнее значение ИММЛЖ, вычисленной по формуле Devereux, для мужчин составляет 115 $г/м^2$ и для женщин – 95 $г/м^2$, по формуле «площадь – длина»: 94 $г/м^2$ для мужчин и 89 $г/м^2$ для женщин [18, 19].

Ремоделирование сердца у больных АГ характеризуется не только увеличением ММЛЖ, но и изменением его структуры. В зависимости от величины ИММЛЖ и ОТС выделяют следующие типы геометрии ЛЖ:

1. Нормальная геометрия ($ОТС<0,42$; нормальный ИММЛЖ).
2. Концентрическое ремоделирование ($ОТС>0,42$; нормальный ИММЛЖ).
3. Концентрическая гипертрофия ($ОТС>0,42$; ИММЛЖ больше нормы).
4. Эксцентрическая гипертрофия ($ОТС<0,42$; ИММЛЖ больше нормы) [20].

Считается, что концентрическая ГЛЖ обусловлена прессорной, а эксцентрическая – объемной перегрузкой ЛЖ. При концентрической ГЛЖ больше увеличивается толщина стенок ЛЖ, чем его полость (увеличивается ОТС). При эксцентрической ГЛЖ вместе с увеличением толщины стенок увеличивается полость ЛЖ, и ОТС существенно не изменяется. Концентрическое ремоделирование ЛЖ характеризуется увеличением ОТС без расширения полости ЛЖ и повышения ИММЛЖ. Концентрическая ГЛЖ является самым сильным предиктором повышенного риска. Степень ГЛЖ не всегда находится в прямой зависимости от степени АГ и продолжительности болезни. Выявлена корреляция ИММЛЖ с систолическим АД (САД) более тесная, чем с диастолическим АД (ДАД). Значимым предиктором развития ГЛЖ является недостаточное снижение САД и ДАД в ночное время (нон-дипперы и найт-пикеры по результатам суточного мониторирования АД), а также сопутствующие метаболический синдром, дислипидемия, сахарный диабет [1, 8]. Концентрическая ГЛЖ чаще бывает симметричной, при асимметричном варианте (толщина одной стенки в 1,5 раза превышает другие) преобладает гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП). Степень дезорганизации миокардиофибрилл у больных АГ с асимметричной ГЛЖ по данным биопсии миокарда существенно не отлича-

Таблица 2. Признаки ГЛЖ по результатам ЭхоКГ

Показатель	Мужчины (n=237)	Женщины (n=277)	Всего (n=514)
Гипертрофия МЖП, n (%)	183 (77)	184 (66)	367 (71)
Гипертрофия ЗСЛЖ, n (%)	178 (75)	173 (62)	351 (68)
ОТС>0,42, n (%)	192 (80)	218 (79)	412 (80)
ИММЛЖ больше нормы, n (%)	151 (64)	196 (71)	347 (67)
Расширение полости ЛЖ, n (%)	33 (14)	9 (3)	42 (8)
ФВ<55%, n (%)	4 (2)	5 (2)	9 (2)
Диастолическая дисфункция, n (%)	192 (81)	210 (76)	402 (78)
Дилатация ЛП, n (%)	121 (51)	97 (35)	218 (42)

ется от таковой при гипертрофической кардиомиопатии. Это может свидетельствовать о том, что ГЛЖ при АГ – следствие не только перегрузки давлением, но и генетических предпосылок [10]. Патологическое увеличение массы ЛЖ зависит от гипертрофии кардиомиоцитов (при этом число их не увеличивается), пролиферации фибробластов, эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток стенок сосудов и обогащения матрикса. Это приводит к уплотнению миокарда, увеличивается его жесткость, снижается скорость расслабления, нарушается наполнение ЛЖ в диастолу. Развивается диастолическая дисфункция ЛЖ. Это проявляется снижением скорости раннего диастолического трансмитрального потока (пика Е), компенсаторным усилением предсердного компонента (пика А). Соотношение Е/А становится меньше 1. Увеличиваются время изоволюмического расслабления и время замедления раннего диастолического трансмитрального потока [18].

Нарушение диастолической функции ЛЖ при АГ обнаруживается уже на ранней стадии заболевания даже при отсутствии ГЛЖ. Диастолическая дисфункция, ассоциированная с концентрической гипертрофией, может сопровождаться появлением признаков СН при нормальной фракции выброса (ФВ) – СН с сохраненной ФВ. Распространенность диастолической дисфункции среди больных АГ велика и, по разным данным, составляет от 40 до 70%. Для нее типичны снижение скорости движения миокарда раннего диастолического наполнения (е') септальной и латеральной стенок при проведении тканевой доплерографии, а также увеличение комбинированного индекса Е/е' (отношение скорости трансмитрального потока Е к скорости раннего диастолического движения миокарда е') [18]. По отношению Е/е' можно выявить увеличение давления заполнения ЛЖ. Повышение давления в ЛП ведет к его дилатации. С ростом конечно-диастолического давления в ЛЖ развивается дилатация его полости, становится возможной трансформация концентрической гипертрофии в эксцентрическую. На фоне диффузного мелкоочагового кардиосклероза формируется систолическая СН. Прогрессирующая дилатация левых камер сердца сопровождается относительной митральной недостаточностью. Это ведет к венозной легочной гиперволемии. Примерно в 20–30% случаев развивается сначала переходящая компенсаторная, а затем и постоянная легочная гипертензия. ГЛЖ с относительной коронарной недостаточностью, а также коронарный атеросклероз являются фоном для ИБС, которая, как правило, присоединяется к ГБС. Структурные и гемодинамические изменения «гипертонического сердца» могут быть причиной нарушений ритма и проводимости разной степени тяжести [1, 2, 8, 12]. По мнению некоторых кардиологов, изучающих поражение сердца при АГ, ГБС следует трактовать как

«гипертоническую кардиопатию» [21]. Так, рабочая группа Испанского общества кардиологов предлагает клинически значимое определение гипертонической кардиопатии, основанное на изменениях сердца, вызванных хроническим повышением АД: изменения в ЛЖ (гипертрофия), ишемии миокарда и фибрилляции предсердий.

С появлением трехмерной (3D) ЭхоКГ в реальном времени точность и воспроизводимость объема и массы ЛЖ с помощью ЭхоКГ улучшились [3]. «Золотым стандартом» для измерения массы ЛЖ считается магнитно-резонансная томография. Она обеспечивает высокое пространственное и временное разрешение, кроме того, она позволяет получать изображения в любой плоскости, преодолевая анатомические ограничения, присущие другим методам [19].

Профилактика и лечение АГ и ГБС являются основными проблемами в области общественного здравоохранения. Если увеличение АД с возрастом можно было бы замедлить, значительную часть осложнений можно было бы предотвратить. Снижение САД на 5 мм рт. ст. приводит к сокращению на 14% смертности от инсульта, 9% – от ИБС и 7% – от всех причин (Международная классификация болезней 10-го пересмотра).

Изменение образа жизни и оптимальная антигипертензивная терапия имеют решающее значение в профилактике и борьбе с ГБС. Регресс ГЛЖ достижим и связан с улучшением прогноза. Очевидно, что всякой профилактической работе должно предшествовать оптимальное по объему и срокам выявление лиц с повышенным АД. В условиях организованных популяций (трудовых коллективов) такого полного выявления АГ можно добиться в процессе обязательного периодического профилактического осмотра (ППО). При прохождении ППО, согласно приказу Минздравсоцразвития России №302н от 12 апреля 2011 г. «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда», в Медико-санитарной части №170 с марта 2012 г. до апреля 2013 г. были обследованы 2557 работников крупного промышленного предприятия: мужчин – 1492 (58%) и женщин – 1065 (42%) – в возрасте от 20 до 60 лет. Выявлено 514 (20%) гипертоников (лица с АД \geq 140/90 мм рт. ст., а также получающие антигипертензивную терапию при любом уровне АД), из них 277 (26%) женщин и 237 (17%) мужчин. Высшее образование имели 207 (40%) человек – 115 (42%) женщин и 92 (39%) мужчин. Знали о наличии у себя гипертонии 414 (81%) человек – 244 (88%) женщины и 170 (72%) мужчин. Принимал антигипертензивные препараты 321 (62%) больной – 201 женщина (72%) и

120 мужчин (51%), при этом эффективно лечились по данным офисного измерения АД 207 (40%) пациентов – 129 (46%) женщин и 78 (33%) мужчин.

Что касается других ФР ССЗ, то гиперхолестеринемия (общий холестерин сыворотки крови >4,9 ммоль/л) была выявлена у 375 (73%) лиц – 234 (84%) женщин и 141 (59%) мужчины. Курили 227 (53%) человек – 64 женщины (23%) и 163 мужчины (69%). Страдали сахарным диабетом или имели нарушенную толерантность к глюкозе 123 (24%) человека – 55 (20%) женщин и 68 (29%) мужчин. Абдоминальное ожирение (объем талии >102 см для мужчин и >88 см для женщин) было выявлено у 277 (54%) человек – 188 (68%) женщин и 89 (37%) мужчин. В табл.1 представлена характеристика пациентов с учетом указанных ФР, а также их отношения к назначаемой антигипертензивной терапии.

Всем обследованным была проведена ЭКГ, при анализе которой вольтажные критерии ГЛЖ обнаружены у 142 человек (28%) – 56 (20%) женщин и 86 (36%) мужчин. Признаки ГЛЖ по данным ЭхоКГ зафиксированы у 389 (76%) пациентов – 198 (71%) женщин и 191 мужчины (80%).

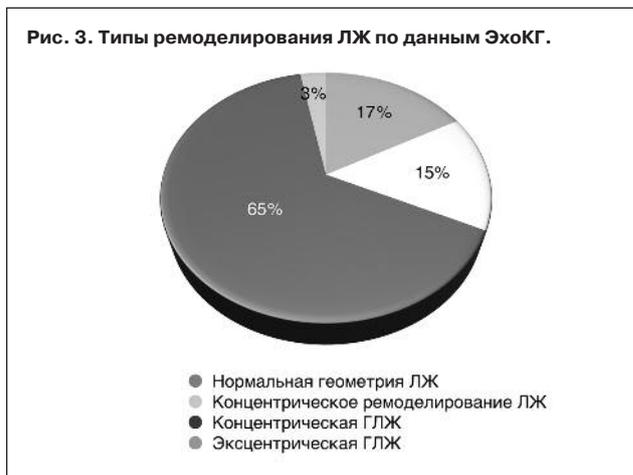
По результатам ЭхоКГ удалось выявить: гипертрофию МЖП у 367 (71%) – 184 (66%) женщин и 183 (77%) мужчин; гипертрофию задней стенки ЛЖ у 351 (68%) – 173 (62%) женщин и 178 (75%) мужчин; увеличение ОТС ЛЖ у 412 (80%) – 218 (79%) женщин и 192 (80%) мужчин; увеличение ИММЛЖ у 347 (67%) – 196 (71%) женщин и 151 (64%) мужчины; дилатацию полости ЛЖ у 42 (8%) – 9 (3%) женщин и 33 (14%) мужчин; диастолическую дисфункцию ЛЖ у 402 (78%) – 210 (76%) женщин и 192 (81%) мужчин; снижена систолическая функция ЛЖ была у 9 (2%) – 4 (2%) женщин и 5 (2%) мужчин; дилатация полости ЛП зафиксирована у 218 (42%) – 97 (35%) женщин и 121 (51%) мужчины (табл. 2).

По соотношению ОТС ЛЖ и ИММЛЖ нормальную геометрию ЛЖ имели 88 (17%) человек – 51 (18%) женщины и 37 (16%) мужчин; концентрическая ГЛЖ выявлена у 337 (65%) человек – 186 (67%) женщин и 151 (63%) мужчины; эксцентрическая ГЛЖ выявлена у 14 (3%) человек – 8 (3%) женщин и 6 (3%) мужчин; концентрическое ремоделирование ЛЖ зафиксировано у 75 (15%) человек – 32 (12%) женщин и 43 (18%) мужчин.

АГ у людей, работающих на крупном промышленном предприятии, вызывает особый интерес. Это мужчины и женщины трудоспособного возраста, ведущие активный образ жизни и считающие себя здоровыми или относительно здоровыми. В задачи медицинских учреждений, работающих с этим контингентом, входят профилактика, раннее выявление и своевременное лечение заболеваний, в том числе и АГ, с целью предупреждения развития тяжелых осложнений, ведущих к временной или стойкой утрате трудоспособности. Особенностью обследованной группы является ее состав из числа лиц, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и/или опасными условиями труда.

Процент гипертоников, выявленных из общего потока, ниже среднего уровня в нашей стране, так как в группу не входят пожилые люди старше 60 лет, среди которых распространенность АГ значительно возрастает. В организованной популяции, естественно, не оказалось больных АГ с достаточно тяжелым течением заболевания. К сожалению, довольно большая группа работников (~16%) отказалась от дополнительного обследования. Осведомленность больных

Рис. 3. Типы ремоделирования ЛЖ по данным ЭхоКГ.



АГ о наличии заболевания высокая, особенно среди женщин. Приверженность лечению хорошая у женщин и недостаточная у мужчин, однако, эффективно лечатся больше и мужчин и женщин, чем в среднем по стране, возможно, вследствие доступности в медсанчасти качественной медицинской помощи для работников предприятия.

Гиперхолестеринемия у женщин выявлялась чаще, чем средние показатели по России, процент курящих мужчин и женщин совпадает с общероссийским. Отмечается частое выявление гипергликемии натощак у работников обоего пола и абдоминального ожирения у женщин.

Отмечается невысокая выявляемость ГЛЖ при проведении ЭКГ и значительная – при ЭхоКГ (до 80% у мужчин: эта цифра включает все случаи выявления ГЛЖ хотя бы по одному из признаков – гипертрофия МЖП и/или ЗСЛЖ, увеличение ОТС, КДР, ИММЛЖ). В подавляющем большинстве случаев систолическая функция ЛЖ была сохранена, а начальные признаки диастолической дисфункции (ДД) выявлялись достаточно часто, что может быть причиной хронической СН при сохраненной ФВ ЛЖ. Как следствие ДД ЛЖ и повышенного конечного диастолического давления (КДД) ЛЖ примерно у 1/2 пациентов отмечались признаки расширения полости ЛП. При определении типа ремоделирования ЛЖ преобладала концентрическая ГЛЖ, значительно меньше пациентов имели нормальную геометрию ЛЖ или концентрическое ремоделирование, у небольшого числа больных АГ сопровождалась эксцентрической ГЛЖ (рис. 3).

Заключение

Таким образом, морфофункциональные изменения миокарда у больных АГ, особенно у работающих в тяжелых, вредных и/или опасных условиях труда, требуют дальнейшего изучения, так как часто имеют решающее значение для определения тактики лечения. Обязательный ППО должен самым широким образом использоваться для активного выявления самого распространенного хронического заболевания – ГБ и ее достаточно тяжелого и, как показано в данной работе, часто осложнения – ГВС. Применение современных методов диагностики, в частности ЭхоКГ с доплерографией, включая импульсно-волновой тканевой режим, должно быть неотъемлемым исследованием, входящим в ППО, а также диспансеризации, которая охватывает все более широкие слои населения нашей страны. В Европейских рекомендациях по ведению пациентов с АГ указывается, что ЭхоКГ целесообразно выполнять для уточнения сердечно-сосудистого рис-

ка и подтверждения электрокардиографического диагноза ГЛЖ, дилатации ЛП или предполагаемых заболеваний сердца при наличии подозрения на них (класс рекомендации Ia, уровень B) [22].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Шальнова СА, Деев АД, Вихирева ОВ и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7. [Sbal'nova SA, Deev AD, Vikhireva O.V. et al. Rasprostranennost' arterial'noi gipertonii v Rossii. Informirovannost', lechenie, kontrol'. Profilaktika zabolevanii i ukreplenie zdorov'ia. 2001; 2: 3–7 (in Russian).]
2. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. 2010. [Profilaktika, diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obschestva po arterial'noi gipertonii i Vserossiiskogo nauchnogo obschestva kardiologov. 2010 (in Russian).]
3. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013. Рос. кардиол. журн. 2014; 1: 7–94. [Rekomendatsii po lecheniiu arterial'noi gipertonii. ESH/ESC 2013. Ros. kardiolog. zhurn. 2014; 1: 7–94 (in Russian).]
4. Kannel WB, Vasan RS. Framingham Heart Study. Am J Cardiol 2009; 103 (3): 426–7.
5. Боровкова НЮ, Боровков НН, Хорькина ЮА и др. Динамика показателей левого желудочка при длительной терапии ренопаренхиматозной артериальной гипертензии. 2013. [Borovkova NIu, Borovkov NN, Khor'kina IuA. et al. Dinamika pokazatelei levogo zheludochka pri dlitel'noi terapii renoparenkhitomatoznoi arterial'noi gipertenzii. 2013 (in Russian).]
6. Вермель ВР, Бритов АН. Профилактика артериальной гипертонии. 2002. [Vermeľ V.R., Britov A.N. Profilaktika arterial'noi gipertonii. 2002 (in Russian).]
7. Кобалава ЖД, Чистяков ДА, Дмитриев ВВ и др. Клинико-генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертонией. Кардиология. 2001; 7: 39–44. [Kobalava ZhD, Chistiakov DA, Dmitriev VV. et al. Kliniko-geneticheskie determinanty gipertrofii levogo zheludochka u bol'nykh essentsial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2001; 7: 39–44 (in Russian).]
8. Палкин МН. Клинические лекции по практической кардиологии. 2011. [Palkin M.N. Clinical lectures on practical cardiology. 2011 (in Russian).]
9. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ. Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению. М.: Фортэ, 2007. [Kobalava ZhD, Kotovskaya Yu.V. Arterial hypertension: the keys to diagnosis and treatment. Moscow: Forte, 2007 (in Russian).]
10. Тимофеева ТН, Шальнова СА, Константинов ВВ и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертонией и оценка общего сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4 (6): 15–24. [Timofeeva T.N., Sbal'nova SA, Konstantinov V.V. et al. Rasprostranennost' faktorov, vliiaiusbchikb na prognoz bol'nykh arterial'noi gipertoniei i otsenka obsbchego serdechno-sosudistogo riska. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2005; 4 (6): 15–24 (in Russian).]
11. Шальнова СА, Деев АД, Карпов ЮА. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 5 (2): 73–80. [Sbal'nova SA, Deev AD, Karpov IuA. Arterial'naia gipertonii i ishemicheskaia bolezn' serdtsa v real'noi praktike vrachba-kardiologa. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2006; 5 (2): 73–80 (in Russian).]
12. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation 1994; 90: 1786–93.
13. Кечкер МИ. Руководство по ЭКГ. 2000. [Kechker M.I. ECG Guide. 2000 (in Russian).]
14. Reichel N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. Circulation 1981; 63: 1391–8.
15. Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990; 322: 1561–6.
16. Шиллер Н, Осипов МА. Клиническая эхокардиография. 2-е изд. 2005. [Shiller N, Osipov MA. Clinical echocardiography. 2nd ed. 2005 (in Russian).]
17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006; 7: 79–108.
18. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J Echocardiogr 2009; 10: 165–93.
19. Codella NC, Lee HY, Fieno DS et al. Improved left ventricular mass quantification with partial voxel interpolation: in vivo and necropsy validation of a novel cardiac MRI segmentation algorithm. Circ Cardiovasc Imaging 2012; 5: 137–46.
20. Вилкенсхоф У, Крук И. Справочник по эхокардиографии. 2014. [Wilkenshof W, Crook I. Handbook of echocardiography. 2014 (in Russian).]
21. Gonzalez-Maqueda I, Alegria-Ezquerria E, Gonzalez-Juanatey JR. Hypertensive heart disease: a new clinical classification (VIA). E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice 2009; 7 (20): 12–20.
22. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2013; 31 (7): 1281–357. DOI: 10.1093/euroheartj/ebt151

Информация об авторах / Information about the authors

Бритов Анатолий Николаевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. первичной профилактики ХНИЗ в системе здравоохранения ФГБУ НМИЦ ТПМ; проф. каф. кардиологии ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: abritov@gnicpm.ru

Платонова Елена Михайловна – канд. мед. наук, врач функциональной диагностики ФГБУЗ МСЧ №170

Елисева Нина Андреевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. первичной профилактики ХНИЗ в системе здравоохранения ФГБУ НМИЦ ТПМ

Anatolii N. Britov – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: abrtov@gnicpm.ru

Elena M. Platonova – Cand. Sci. (Med.), Medical Unit №170

Nina A. Eliseeva – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.07.2020

Статины и сахарный диабет: фокус на питавастатин

С.А. Уразгильдеева[✉]

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

²Центр клинической липидологии Центра сердечной медицины «Черная Речка», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

[✉]docsau64@yandex.ru

Аннотация

Обзор посвящен проблеме развития нарушений углеводного обмена у пациентов, длительно принимающих статины. Проанализированы данные рандомизированных клинических исследований, метаанализов и экспериментальных работ, свидетельствующие о наличии диабетогенного эффекта у большинства статинов. Представлены возможные механизмы влияния терапии статинами на обмен углеводов. Особое внимание уделено месту питавастатина в контексте данной проблемы в связи с его низкой диабетогенностью и минимальным риском лекарственных взаимодействий, а также необходимости учета риск-факторов развития диабета у больных, получающих терапию статинами, и возможности его предотвращения.

Ключевые слова: сахарный диабет, гиполипидемическая терапия, статины, аторвастатин, розувастатин, питавастатин.

Для цитирования: Уразгильдеева С.А. Статины и сахарный диабет: фокус на питавастатин. *CardioСоматика*. 2020; 11 (2): 40–49. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200226

Review

Statins and diabetes: focus on pitavastatin

Soreiia A. Urazgildeeva[✉]

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

²Center for Clinical Lipidology of the Center of heart medicine "Chernaya Rechka", Saint Petersburg, Russia;

³Sokolov Clinical Hospital №122, Saint Petersburg, Russia

[✉]docsau64@yandex.ru

Abstract

In this review, the focus is to investigate the effects of long-term statin therapy on glucose metabolism. The author analyzed the evidences of randomized clinical trials, meta-analyses, and experimental studies indicating the diabetogenic effect of the most of statins. Possible mechanisms of influence of statins on carbohydrate metabolism are presented. Particular attention is paid to the place of pitavastatin, due to its low diabetogenicity and minimal risk of drug interactions, as well as the need of taking into consideration the risk factors of diabetes and the preventive measures in patients receiving statin therapy.

Key words: diabetes mellitus, lipid-lowering therapy, statins, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin.

For citation: Urazgildeeva S.A. Statins and diabetes: focus on pitavastatin. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (2): 40–49. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200226

Введение

Серьезную обеспокоенность врачей разных специальностей вызывает факт значительного роста заболеваемости сахарным диабетом (СД), преимущественно 2-го типа. Согласно данным Международной федерации диабета общая численность больных СД в 2018 г. составляла 463 млн, еще 374 млн имели нарушенную толерантность к углеводам или глюкозе (НТГ), т.е. скрытый диабет [1]. Высока распространенность СД и в российской популяции. Так, по сведениям Федерального регистра больных СД, на окончание 2018 г. в Российской Федерации на диспансерном учете состояли более 4,5 млн больных СД, из них у 92% регистрировался СД 2-го типа, но, вероятнее всего, истинная численность пациентов с этим заболеванием в России значительно больше официально зарегистрированной [2].

Гиполипидемическая терапия как часть многофакторного подхода в лечении СД

Большинство пациентов, страдающих СД, погибают от осложнений атеросклероза, риск развития которого

при диабете очень высок. СД, особенно 2-го типа, – один из причинных факторов риска атеросклероза. В 2019 г. Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) совместно с Европейской ассоциацией по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) подготовили рекомендации «Диабет, предиабет и сердечно-сосудистые заболевания», в соответствии с которыми большинство пациентов с СД стратифицируются как лица высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Так, к категории очень высокого ССР должны быть отнесены пациенты, страдающие СД и имеющие документированное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), или поражение органов-мишеней, или 3 и более фактора риска ССЗ, или длительность СД 1-го типа более 20 лет. Больные, страдающие СД 10 и более лет без поражения органов-мишеней и дополнительных факторов риска, относятся к категории высокого риска. Лишь молодые пациенты с СД 1-го типа моложе 35 лет или СД 2-го типа моложе 50 лет с длительностью заболевания менее 10 лет, без осложнений и других факто-

ров риска могут быть отнесены к категории умеренно-высокого риска [3]. При этом важно отметить, что около половины пациентов, страдающих СД, не знают о своем заболевании, и часто болезнь диагностируется спустя длительное время после ее начала, уже на стадии развития осложнений. Очевидно, что в ситуации поздней диагностики заболевания большинство больных СД 2-го типа являются пациентами очень высокого ССР.

Лечение пациентов с СД предполагает достижение не только оптимального гликемического контроля, но также поддержание оптимальной массы тела, отказ от курения, повышение физической активности, эффективную коррекцию уровня артериального давления и липидов. Такой многофакторный подход позволяет значительно снизить риск развития серьезных осложнений заболевания. Исходя из этого гипохолестеринемическая терапия является абсолютно необходимой в лечении больных СД. В отношении коррекции липидных параметров основным показателем эффективности лечения служит уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Европейские рекомендации по лечению дислипидемий (ДЛП), новая редакция которых принята в 2019 г., так же как и российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (VII пересмотр, 2020), предписывают достижение целевого уровня ХС ЛПНП для пациентов очень высокого риска ниже 1,4 ммоль/л, для пациентов высокого риска – ниже 1,8 ммоль/л [4, 5]. Естественно, это предполагает использование наиболее эффективных гипохолестеринемических средств, способных обеспечить значимое снижение уровня ХС ЛПНП. При этом не следует забывать, что ДЛП у пациентов с нарушениями углеводного обмена имеет определенные особенности, которые следует учитывать при выборе терапии. Основными ее характеристиками являются повышенный уровень триглицеридов (ТГ) в составе липопротеинов очень низкой плотности и снижение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Гипертриглицеридемия при СД 2-го типа развивается вследствие пониженной чувствительности висцеральной жировой ткани к антилипидному действию инсулина, приводящему к усилению липолиза и поступлению в печень большого количества свободных жирных кислот, из которых синтезируются ТГ. Гипергликемия также способствует уменьшению активности эндотелиальной липопротеинлипазы, ответственной за катаболизм ТГ и липопротеинов очень низкой плотности. Снижение уровня ХС ЛПВП при СД 2-го типа обусловлено повышением активности печеночной липопротеинлипазы и ускоренным катаболизмом ЛПВП. Необходимо отметить, что для пациентов с СД 2-го типа характерно преобладание фракции мелких плотных ЛПНП, обладающих повышенной атерогенностью вследствие высокой способности к окислению и гликозилированию. Количественные изменения липидного спектра могут встречаться изолированно, но чаще всего они сочетаются и носят название диабетической липидной триады: повышение уровня ТГ, снижение уровня ХС ЛПВП и повышение содержания малых плотных ЛПНП [6]. В ряде случаев выявление характерной ДЛП может предшествовать выявлению нарушений углеводного обмена и способно служить основанием для выполнения пробы на толерантность к глюкозе, особенно при наличии отягощенной по СД наследственности и/или наличии факторов риска его развития [7].

Согласно рекомендациям препаратами 1-й линии, значимо снижающими уровень ХС ЛПНП, доказавшими эффективность в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, как для первичной, так и для вторичной профилактики, а также позволяющими замедлить прогрессирование атеросклероза, являются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктаза), или статины [3–5]. Выбор этого класса препаратов в качестве терапии 1-й линии связан прежде всего с впечатляющими положительными результатами многочисленных многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ). Практически во все РКИ, которые продемонстрировали значительное снижение ССР у различных категорий больных, включены пациенты с СД. Так, метаанализ The Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators (CTT Collaborators) показал, что среди 18 686 пациентов с СД (у 92% из них зафиксирован диабет 2-го типа), получавших терапию статинами в 14 РКИ, на каждый 1 ммоль/л (или 39 мг/дл) снижения уровня ХС ЛПНП наблюдалось пропорциональное снижение основных сосудистых событий на 21% ($p=0,0001$) [8].

Кроме того, несколько исследований спланировано и выполнено исключительно на популяции больных СД 2-го типа: ASPEN (Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) и CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). К сожалению, в первом из них достоверного снижения риска сердечно-сосудистой смерти достичь не удалось, несмотря на то, что у больных, получавших аторвастатин, уровень ХС ЛПНП снизился на 30%. В то же время снижение риска повторного нефатального инфаркта миокарда в группе вторичной профилактики весьма значительно – 36%, и лишь небольшое число включенных больных (505 человек) не позволили достичь статистической достоверности ($p=0,11$) [9]. Значительно более успешным стало исследование CARDS, в котором сравнивали результаты лечения аторвастатином 10 мг/сут (1428 пациентов) и плацебо (1410 пациентов) больных СД 2-го типа без предшествовавших сердечно-сосудистых событий. Уровень ХС ЛПНП при включении в исследование не превышал 4,14 ммоль/л, что и определило выбор дозировки аторвастатина. В группе больных, получавших аторвастатин, достоверно реже (на 37%) регистрировалось развитие следующих событий: смерти от ишемической болезни сердца (ИБС), нефатального инфаркта миокарда, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, реанимации после первичной остановки сердца, коронарной реваскуляризации или инсульта [10].

Активная гипохолестеринемическая терапия статинами, приводящая к существенному снижению уровня ХС ЛПНП, сопровождается замедлением прогрессирования и даже регрессом атеросклероза. Однако, как продемонстрировано в исследовании The JAPAN-ACS Trial, в которое включены 252 пациента, перенесших острый коронарный синдром и получавших терапию аторвастатином и питавастатином в течение 8–12 мес, у больных СД регрессия коронарного атеросклероза выражена слабее. С другой стороны, именно у этих пациентов выявлена достоверная прямая связь между уменьшением объема атеросклеротической бляшки по результатам внутрисосудистого ультразвукового исследования и уровнем достигнутого ХС ЛПНП ($n=73$; $p<0,05$; $r=0,4$) [11].

При недостаточной эффективности монотерапии статинами у больных СД может быть рассмотрена

Факторы, способствующие диабетогенному эффекту статинов, и возможные внепеченочные и панкреатические механизмы его реализации.



Примечание. МС – метаболический синдром, АКТ – серин-треонин-протеин киназа, АТФ – аденозинтрифосфат, Ко Q10 – коэнзим Q10; GLUT – транспортер глюкозы, Na – натрий, Са – кальций, NLRP3 – NOD-подобный рецептор, содержащий пириновый домен 3.

возможность комбинированной терапии. Впечатляющие результаты снижения уровня ХС ЛПНП демонстрирует терапия статинами в комбинации с секвестрантами желчных кислот, ингибитором абсорбции ХС эзетимибом и препаратами никотиновой кислоты. Учитывая особенности диабетической ДЛП, т.е. высокий уровень ТГ и пониженное содержание ХС ЛПВП, в гиполлипидемической терапии больных СД оправданно также использование фенофибрат в составе комбинированной терапии с целью коррекции гипертриглицеридемии и предупреждения развития микрососудистых осложнений [12].

Риск развития СД у пациентов, длительно принимающих статины

Обоснованность использования статинов в терапии больных СД в настоящее время не вызывает сомнения. В то же время определенные сомнения и опасения вызывает необходимость применения этого класса препаратов у пациентов с НТГ. Следует отметить, что в 1990-е годы к числу дополнительных положительных (или плейотропных) эффектов относили возможность предупреждения развития СД. Такая точка зрения подтверждалась результатами некоторых РКИ. Так, в крупном исследовании WOSCOPS (the West of Scotland Coronary Prevention Study) показано снижение риска развития СД на 30%, которое исследователи объяснили положительным влиянием снижения уровня ТГ и противовоспалительными эффектами правастатина [13]. Однако после публикации в 2010 г. анализа исследования JUPITER (An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), а следом за ним целого ряда обзоров и метаанализов, посвященных выявлению новых случаев СД у больных, леченных высокими дозами статинов, представления о влиянии статинов на углеводный обмен изменились [14]. Так, в исследовании JUPITER, показавшем значительное снижение ССР при назначении статинов для первичной профилактики, у 3% пациентов, принимавших 20 мг розувастатина в течение 3 лет, зарегистрированы новые случаи СД. В группе плацебо частота развития СД составила 2,4%, разница статистически

достоверна [15]. Метаанализ 13 РКИ, в которые включены 91 140 пациентов, продемонстрировал повышение риска развития СД примерно на уровне 9%, т.е. 12,23 новых случая на 1 тыс. пациентов, леченных статинами, в год. Частота развития СД у больных, не принимавших статины, составила 11,25 случая на 1 тыс. пациентов за год [16]. Другой метаанализ, в который включены данные 5 РКИ (около 40 тыс. пациентов), показал, что риск развития СД у больных с хронической ИБС и недавво перенесших острый коронарный синдром, получающих терапию статинами, составляет примерно 12% [17]. Причем достоверное ухудшение гликемического контроля, хотя и очень небольшое – повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в среднем на 0,14% у больных СД на фоне применения всего лишь 10 мг аторвастатина отмечено даже по результатам исследования CARDS, продемонстрировавшего значительное снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [10]. Опубликованное несколько лет назад крупномасштабное исследование, включающее 1 235 671 участника, показало повышение риска возникновения СД на 18% у лиц, получавших статины, по сравнению с теми, кто статины не принимал [18].

Серьезный анализ влияния терапии статинами на риск развития СД в азиатской популяции предпринят группой исследователей с использованием электронной базы данных госпиталя Guro Корейского университета в Сеуле. В исследование включены 10 994 пациента без СД, из них 2 324 человека принимали статины. В течение 3 лет наблюдения новые случаи СД почти в 2 раза чаще зарегистрированы у больных, принимавших статины (отношение рисков – ОР 1,99; 95% доверительный интервал – ДИ 1,36–2,92; *p*<0,001). В этой когорте значительно реже, по сравнению с теми, кто статины не принимал, регистрировались сердечно-сосудистые события (ОР 0,40; 95% ДИ 0,19–0,85; *p*<0,001) [19]. Также достоверное повышение уровня HbA_{1c} в среднем на 20% зарегистрировано при выполнении ретроспективного анализа 1060 историй болезни пациентов с артериальной

ДОСТИГАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ,
 ОБХОДЯ ПРЕПЯТСТВИЯ



Рег. Уд.: ЛП-002855
 от 09.02.2015



ЛИВАЗО обеспечивает:

-  снижение относительного риска инфаркта миокарда на 43% и смертности от всех причин на 19%¹
-  минимальный риск лекарственных взаимодействий²
-  низкий риск возникновения НЯ, в т.ч. СД 2 типа³⁻⁷

*НЯ – нежелательные явления

1. Taguchi I et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD). *Circulation*. 2018;137:1997–2009 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615; 2. Catapano A.L. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clin. Lipidol.* 2012; 7 (3 Suppl.1): 3-9; 3. Choi JY et al. *Am J Cardiol.* 2018 Jun 27. pii: S0002-9149(18)31257-8. doi:10.1016/j.amjcard.2018.06.017; 4. Bocchi C, Cicero AFG. *Clin Lipidol.* 2012;7(suppl.1):11-16; 5. Yoshida S. *ProgMed.* 2007;27:1189; 6. Kawai Y et al. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:283-97; 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо

Торговое наименование: Ливазо. **Международное непатентованное наименование:** питавастатин. **Состав на одну таблетку:** действующее вещество: питавастатин кальция, эквивалентно питавастатину 1 мг, 2 мг или 4 мг. **Показания к применению:** препарат Ливазо показан для снижения повышенного общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIIa типа по классификации Фредриксона), или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к питавастатину, вспомогательным компонентам препарата и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статинов); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или класс С по классификации Чайлд-Пью, заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста; возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не изучалась). **С осторожностью:** при наличии риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, наличие в анамнезе заболеваний печени или злоупотребления алкоголем, возраст старше 70 лет. **Побочное действие:** нарушение сна (бессонница), головная боль, запор, диарея, диспепсия, тошнота, миалгия, артралгия. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Рекордати Ирландия Лтд., Рахинс Ист, Рингаскидди, Ко. Корк, Ирландия. **Производитель:** Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Плошадка «Прогифарм», рю дю Лисе, Жьен, 45500, Франция. **Зарегистрировано** в МЗ РФ, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015. **Более подробные сведения о препарате, особенностях применения, побочных действиях и др.** - см. инструкцию по применению, ЛП-002855.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению
Информация для специалистов здравоохранения

Организация, принимающая претензии:

ООО «Русфик», 123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ
 Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com

гипертензией, после инициации терапии статинами (причем в 97,8% случаев пациенты принимали симва-статин 10 или 20 мг), в отделении врачей общей практики Малайского университета. Было отмечено, этот показатель повышался независимо от того, имелись ли у пациентов исходные нарушения углеводного обмена [20]. Необходимо отметить, что первое упоминание в литературе случая негативного влияния терапии статином на показатели углеводного обмена можно обнаружить в базе данных PubMed за 1999 г. Ссылка на публикацию на китайском языке содержит лишь абстракт этого сообщения, в котором приводятся данные анализа влияния терапии ловастатином в дозе 20 мг на уровни глюкозы и инсулина натощак и в течение 2 ч после приема пищи у 30 больных со смешанной ДЛП (Ibв типа). Специалисты госпиталя в Чэнду (Сычуань, Китай) сообщают о достоверном и статистически значимом повышении этих показателей и рекомендуют ограничить потребление углеводов пациентам с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, получающим терапию ловастатином [21].

Механизмы диабетогенного действия статинов

Предполагается несколько возможных механизмов развития и поддержания гипергликемии на фоне терапии статинами. Считается, что реализация эффектов статинов может осуществляться как на уровне β -клеток поджелудочной железы, т.е. нарушения синтеза и секреции инсулина, так и за счет развития инсулинорезистентности [22]. Схематически диабетогенное действие статинов и факторы, на него влияющие, представлены на рисунке [23].

Статины способны влиять на гликемический контроль за счет уменьшения синтеза промежуточных метаболитов мевалоновой кислоты, таких как изопреноиды, фарнезилпирофосфат, геранилгеранилпирофосфат и Ко Q10 или убихинон. Угнетающее действие статинов на белок-переносчик глюкозы GLUT-2 замедляет поступление глюкозы в β -клетки поджелудочной железы, что вызывает, как следствие, снижение секреции инсулина. Избыточное поступление в β -клетки ЛПНП также угнетает активность глюкокиназы, участвующей в фосфорелировании глюкозы. Уменьшение выработки АТФ вследствие недостатка Ко Q10 может привести к нарушению работы АТФ-зависимых калиевых каналов, глюкозозависимого увеличения содержания внутриклеточного кальция и снижению секреции инсулина путем экзоцитоза. Нарушение синтеза изопреноидов приводит к уменьшению экспрессии GLUT-4 и снижению поступления глюкозы в адипоциты, где она превращается в жирные кислоты и хранится в виде ТГ. Кроме того, активация белка NLRP3 приводит к снижению активности фермента АКТ, участвующего в окислительном фосфорелировании. Как следствие – формируется инсулинорезистентность внепеченочных клеток, преимущественно адипоцитов [22, 23].

Естественно, основным риск-фактором повышенного риска развития СД на фоне терапии статинами является наличие у пациента метаболических предрасполагающих факторов: ожирения, смешанной ДЛП и НТГ. По сути можно говорить о том, что диабет у лиц, имеющих НТГ, переходит из скрытой формы в явную. Кроме того, этот риск закономерно повышается при использовании более высоких доз статинов и зависит от длительности терапии, а также возраста пациента.

Все ли статины одинаково влияют на углеводный обмен?

Несмотря на то, что большинство исследователей полагают, что диабетогенное действие статинов является класс-эффектом, вопрос о том, одинаков ли риск развития СД при использовании различных статинов, не может считаться окончательно решенным. В нескольких популяционных исследованиях и мета-анализах приводятся различные данные о регистрации новых случаев СД у больных, получавших те или иные статины [24, 25]. В 2016 г. группа индийских исследователей выполнила систематический обзор литературы с целью помочь клиницистам в принятии информированного решения в отношении выбора лечения. Авторы провели поиск информации в базах данных Embase, Cochrane и PubMed, опубликованных в период с августа 2010 г. по июнь 2014 г., а также мета-анализы более ранних исследований. Всего в обзор включены 29 РКИ, в которые рандомизированы 163 039 участников, среди них у 141 863 не имелось СД на момент включения в исследование. Прямой мета-анализ показал, что статины как класс достоверно увеличивали вероятность развития СД на 12% (отношение шансов – ОШ 1,12; 95% ДИ 1,05–1,21; $p=0,002$; 18 РКИ). Аторвастатин в дозировке 80 мг ассоциировался с самым высоким риском развития СД (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,14–1,57), за которым следовал розувастатин (ОШ 1,17; 95% ДИ 1,02–1,35). ОШ (95% ДИ) для симва-статина 80 мг, симва-статина в меньших дозах, аторвастатина, правастатина, ловастатина и питава-статина – 1,21 (0,99–1,49), 1,13 (0,99–1,29), 1,13 (0,94–1,34), 1,04 (0,93–1,16), 0,98 (0,69–1,38) и 0,74 (0,31–1,77) соответственно. Иными словами, риск развития СД минимален при использовании права- и ловастатина, а применение питава-статина ассоциировано, скорее, с предупреждением развития СД [26]. Группа южнокорейских исследователей представила в 2015 г. результаты ретроспективного анализа данных 3680 пациентов без СД или НТГ, которым назначены статины. Так, СД регистрировался при использовании аторвастатина в 68 (5,1%) случаях из 1327, розувастатина – в 77 (6,5%) из 1191, симва-статина – в 11 (3,4%) из 326, правастатина – в 12 (5,8%) из 298 и питава-статина – в 49 (7,8%) из 628 [27]. Что касается питава-статина, такой результат не подтверждается ни в одном другом клиническом исследовании. И, вероятно, получен в связи с очень небольшим количеством наблюдений. В коротком обзоре М. Kostapanos и соавт. высказывается предположение о том, что частота возникновения новых случаев СД различна в зависимости от типа статинов, а именно: липофильные статины симва-статин и аторвастатин нарушают секрецию инсулина в большей степени по сравнению с гидрофильными статинами [28], хотя такая точка зрения в настоящее время не поддерживается большинством исследователей. Небольшое клиническое исследование, проведенное в Южной Корее у 53 больных с артериальной гипертензией, показало, что при использовании в терапии у 27 пациентов розувастатина в дозе 20 мг достоверных изменений уровня HbA_{1c} , глюкозы и инсулина за 8 нед наблюдения не получено. Группы активного лечения и контроля достоверно не различались по индексам инсулинорезистентности и изменению уровня адипонектина [29]. Однако в 2017 г. в 2 центрах в Японии выполнено проспективное открытое интервенционное исследование, в котором ряд клинических параметров проанализированы у 45 пациентов исходно и через 24 нед после перехода с других статинов на розувастатин в дозе 5 мг/сут. Наряду с достоверным снижением уровня ХС ЛПНП отмечено значимое повышение уровня HbA_{1c} .

наиболее отчетливое у пациентов с исходно более высоким уровнем глюкозы натощак [30]. В более ранних публикациях, представивших данные экспериментальных и клинических исследований, правастатин показал благоприятное влияние на метаболизм глюкозы в отличие от аторвастатина [31, 32].

В 2014 г. в журнале *Atherosclerosis Supplements* опубликована статья N. Sattar и соавт., в которой представлены результаты РКИ различных статинов в отношении влияния на углеводный обмен (см. таблицу). Согласно приведенным данным наиболее благоприятное действие оказывает питавастатин, не ухудшая, а в ряде случаев даже улучшая гликемический контроль [33].

Интересное ретроспективное когортное исследование с использованием электронных баз данных, касающееся риска развития СД у пациентов азиатской расы на фоне применения различных статинов, выполнено группой южнокорейских исследователей. Исследуемая когорта состояла из 8265 пациентов, получавших аторва-, флува-, питава-, розува- и симвастатин, и 33 060 сопоставимых пациентов, не принимавших статины, в период с января 1996 г. по январь 2009 г. Риск развития новых случаев СД (ОШ) на фоне терапии статинами составил 1,872 (95% ДИ 1,432–2,445). Более высокий риск ассоциировался с мужским полом (ОШ 1,944, 95% ДИ 1,497–2,523), исходным уровнем глюкозы в мг/дл (ОШ 1,014, 95% ДИ 1,013–1,016), наличием артериальной гипертензии (ОШ 2,232; 95% ДИ 1,515–3,288) и применением тиазидных диуретиков (ОШ 1,337, 95% ДИ 1,081–1,655). Риск снижался на фоне применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II (ОШ 0,774, 95% ДИ 0,668–0,897). Хотя достоверных различий в воздействии разных статинов авторы не зарегистрировали, наибольшая частота регистрации новых случаев СД отмечена при использовании аторвастатина – 4,196 на 1 тыс. пациенто-лет, минимальный риск зафиксирован у лиц, принимавших питава-статин, – 1,321 на 1 тыс. пациенто-лет [34].

Влияние питавастатина на обмен глюкозы и риск развития СД

В последние годы появилось большое количество публикаций, в которых изучается влияние питавастатина на показатели углеводного обмена и анализируется частота развития новых случаев СД при использовании этого препарата, в том числе в сравнении с другими статинами. Еще в 2009 г. K. Yokote и Y. Saito опубликовали субанализ проспективного сравнительного исследования The Collaborative Study on Hypercholesterolemia Drug Intervention and their Benefits for Atherosclerosis Prevention (CHIBA Study), в котором оценивали влияние терапии аторвастатином и питавастатином на показатели гликемического контроля у больных СД 2-го типа в Японии. Количество наблюдений было очень небольшим: всего 23 пациента получали питавастатин, 22 – аторвастатин из общего числа больных СД. При этом после 12 нед терапии аторвастатином уровень HbA_{1c} и гликозилированного альбумина достоверно повысился, также выше стали уровни глюкозы натощак и инсулина (статистически недостоверно). Терапия питавастатином такими эффектами не сопровождалась, отмечена тенденция к снижению всех анализируемых показателей гликемии и инсулина, но статистически недостоверная. Авторы делают осторожный вывод о том, что более благоприятные эффекты питавастатина в

отношении показателей гликемического контроля требуют дальнейшего изучения и проведения более крупных клинических исследований [35]. В дальнейшем отсутствие неблагоприятного влияния терапии питавастатином на показатели углеводного обмена на азиатской популяции пациентов продемонстрировано в исследованиях The Japanese long-term prospective post-marketing surveillance LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study, в которое включены 19 925 пациентов, и The JAPAN-ACS (Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome) Study. Важно отметить, что питавастатин в этих исследованиях не уступал аторвастатину по гипохлипидемическому действию, снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и благоприятному влиянию на атерому [36, 37].

Отсутствие негативного влияния питавастатина на инсулинорезистентность подтверждено также при использовании препарата у больных СД 2-го типа. Так, в исследовании H. Daido и соавт. (2014 г.) приводятся результаты лечения 86 пациентов с СД 2-го типа, получавших питавастатин в дозе 2 г/сут в течение 12 мес. Авторы не зарегистрировали повышения индекса инсулинорезистентности HOMA, а у пациентов с избыточной массой тела даже зафиксировано снижение уровня глюкозы натощак [38]. Также достоверное снижение гликемии отмечено у 28 пациентов с СД 2-го типа и гиперхолестеринемией (ГХС) в небольшом исследовании с перекрестным дизайном, в котором сравнивалось влияние аторвастатина и питавастатина на липидный профиль и углеводные параметры в течение 12 нед лечения каждым препаратом. При сопоставимом гипохлипидемическом действии 1 мг питавастатина и 10 мг аторвастатина первый способствовал также снижению уровня глюкозы и HbA_{1c} [39].

В 2015 г. коллектив авторов под руководством K. Ray провел на веб-сайтах Medline, Cochrane, Embase и регистров РКИ поиск информации по исследованиям питавастатина, выполненным до ноября 2014 г. В анализ включены 15 плацебо-контролируемых РКИ длительностью 12 нед и более, в которых участвовали пациенты без СД (выборка составила около 1600 человеко-лет). Достоверных различий, ассоциированных с приемом питавастатина (по сравнению с плацебо), не наблюдалось ни по уровню глюкозы натощак и HbA_{1c}, ни по регистрации новых случаев СД. Авторы делают вывод о том, что по результатам проведенного метаанализа питавастатин не оказывал отрицательного влияния на метаболизм глюкозы или развитие диабета по сравнению с плацебо или другими статинами [40]. Подробный сравнительный анализ влияния питавастатина на уровень липидов, а также показатели углеводного обмена в сравнении с другими статинами выполнен группой японских исследователей. Авторы подробно анализируют ряд уже выполненных исследований питавастатина, а также анонсируют сравнительное рандомизированное исследование по профилактике диабета с помощью питавастатина 1–2 мг/сут у пациентов с НТГ The Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (J-PREDICT) study, в котором изучалось профилактическое воздействие питавастатина плюс изменение образа жизни на развитие СД 2-го типа у японских пациентов с НТГ [41]. Результаты исследования The J-PREDICT доложены в 2013 г. на конгрессе EASD (European Association for the Study of Diabetes) в Барселоне. В исследование включены 1269 пациентов с НТГ, которых

рандомизировали в группу питавастатина (модификация образа жизни и питавастатин 1–2 мг/сут) или контрольную группу (только изменение образа жизни). Каждые 6 мес помимо стандартных лабораторных исследований всем участникам выполнялся пероральный тест на толерантность к углеводам. Результаты исследования оказались впечатляющими: в основной и контрольной группах зарегистрировано 163 и 186 новых случаев СД на 1 тыс. пациенто-лет соответственно. ОР прогрессирования нарушений углеводного обмена от НТГ к СД в группе питавастатина составило 0,82 (95% ДИ 0,68–0,99; $p=0,041$). Дополнительно проведен анализ после стратификации по другим факторам ССР. Ни в одном из субанализов не показано ускорения развития СД на фоне терапии питавастатином в сравнении с пациентами контрольной группы. Авторы делают обоснованный вывод о том, что питавастатин в комбинации с модификацией образа жизни ассоциирован с более низким уровнем заболеваемости диабетом, чем только изменение образа жизни у японских пациентов с НТГ [42].

Благоприятные эффекты питавастатина в отношении показателей углеводного обмена связывают с позитивным влиянием на уровень ХС ЛПВП, активность СЕТР, снижением оксидативного стресса, повышением уровня адипонектина [43–45]. Так, в 2013 г. опубликовали результаты исследования The COMPACT-CAD study. 129 пациентов с ИБС, ГХС и гипоальфахолестеринемией, получавших либо питавастатин в дозе 2–4 мг/сут, либо аторвастатин в дозе 10–20 мг/сут. После 30 мес наблюдения установлено, что положительное влияние лечения питавастатином на уровень ХС ЛПВП достоверно выше, этот показатель повышался на $20,1\pm 25,7\%$, в группе аторвастатина – только на $6,3\pm 19,8\%$ ($p=0,01$). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении аполипопротеина-А1. Лечение питавастатином, но не аторвастатином привело также к значительному повышению уровня адипонектина. При этом ни один из статинов не оказывал существенного влияния на уровень HbA_{1c} [46].

Интересно, что практически тот же коллектив авторов, который в 2015 г. опубликовал данные о более высоком риске развития СД в группе больных, принимавших питавастатин, в 2019 г. представили результаты экспериментального исследования на адипоцитах мышцей, показавшего более низкий диабетогенный потенциал питавастатина, чем розувастатина. Авторы считают, что более благоприятное влияние питавастатина на метаболизм глюкозы обусловлено некоторым ослаблением инсулиновой сигнализации в адипоцитах за счет влияния на фосфорилирование протеинкиназы В и эффекты GLUT-4 [47]. Очень важный эффект питавастатина в отношении почечной функции получен в эксперименте на культуре подоцитов, когда негативное влияние высокой концентрации глюкозы, приводившее к их гибели, нивелировано инкубацией клеток с питавастатином за счет позитивного действия на целый ряд внутриклеточных белков. Таким образом, осуществляются ренопротективные свойства статинов, в частности питавастатина [48]. Для оценки влияния питавастатина на почечную функцию выполнен субанализ базы данных исследования The LIVES, крупномасштабного долгосрочного (104 нед) проспективного постмаркетингового наблюдения за пациентами с ГХС, получавшими питавастатин. В этот субанализ включены результаты лечения 958 пациентов со сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (ме-

нее 60 мл/мин/1,73 м²). Значительное увеличение скорости клубочковой фильтрации в среднем на 5,4 мл/мин/1,73 м² наблюдалось после 104 нед лечения питавастатином ($p<0,001$). Предполагается, что питавастатин проявляет ренопротекторные эффекты в отношении диабетической нефропатии, подавляя экспрессию ангиотензинпревращающего фермента и продукцию альдостерона [49].

Эти исследования в очередной раз подтверждают необходимость применения статинов в качестве базовой терапии пациентов с СД с целью снижения ССР, также риска развития и прогрессирования осложненной СД. И препаратом первого выбора, особенно в группах пациентов с риском развития СД 2-го типа, является питавастатин.

Как предотвратить развитие СД у больных, получающих терапию статинами?

Поскольку риск развития СД у больных, получающих терапию статинами, в значительной мере предопределен не столько конкретным препаратом и используемыми дозами, но прежде всего исходными характеристиками самого пациента, а именно – наличием факторов риска СД, хотелось бы подчеркнуть необходимость коррекции этих факторов с целью предотвращения прогрессирования нарушений углеводного обмена. Весьма показательными в этом отношении могут быть данные многолетнего наблюдения исследователей из Cooper Clinic, Dallas, USA. С 15 декабря 1998 г. по 18 декабря 2013 г. 6519 здоровым мужчинам и 2334 женщинам проведены по 2 профилактических медицинских осмотра, которые включали измерение уровня физической подготовки, анализ наличия факторов риска развития СД и регистрацию новых случаев диабета. В числе прочих факторов учтен также факт приема статинов. В ходе исследования зафиксировано 93 новых случая развития СД в среднем за 3 года наблюдения. Факторный анализ показал, что повышенные шансы развития СД при применении статинов наблюдались у пациентов с исходно нарушенной толерантностью к углеводам натощак (ОШ 2,15, 95% ДИ 1,26–3,67), но не среди лиц с нормальным уровнем глюкозы (ОШ 1,85, 95% ДИ 0,76–4,52). Кардиотренировки ослабляли, но полностью не устраняли повышенный риск развития СД при применении статинов. При этом повышение степени тренированности обратно связано с развитием СД независимо от того, лечился пациент статинами или нет [50].

Как показал анализ исследований TNT (Treating to New Targets), IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) и SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), независимыми предикторами развития СД 2-го типа в каждом из 3 исследований были исходные уровни глюкозы крови натощак, индекс массы тела, артериальная гипертензия и содержание ТГ в сыворотке крови натощак [51]. Известно, что малоподвижный образ жизни способствует избыточной массе тела, ожирению и повышенному кардиометаболическому риску. В большой обзорной статье, посвященной проблеме липидных и углеводных нарушений у больных с избыточной массой тела и ожирением, D. LeRoith (2007 г.) приводит впечатляющие статистические данные, касающиеся увеличения распространенности ожирения и нарушений углеводного обмена. Автор делает обоснованный вывод о том, что избыточная масса тела и ожирение могут привести к нарушению обмена веществ, развитию инсулинорезистентности, СД, нарушениям липидно-

Исследования, в которых сравнивались диабетогенные эффекты статинов [33]				
Статин	Характеристики пациентов	Дизайн исследования	Средняя продолжительность	Результаты
Розувастатин 10 мг	Смешанная группа	Метаанализ (n=113 394)	Более 1 года	Повышение риска СД 2-го типа в сравнении с плацебо (ОШ 1,11, 95% ДИ 0,81–1,52)
Розувастатин 10–40 мг	Первичная/вторичная профилактика, возраст 66 лет и старше	Популяционное когортное исследование (n=471 250)	14 лет	Повышение риска СД 2-го типа в сравнении с правастатином (ОР 1,18, 95% ДИ 1,10–1,26)
Розувастатин 10–40 мг	Первичная профилактика	Ретроспективное когортное исследование (n=239 628)	6 лет	Повышение риска СД 2-го типа в сравнении с отсутствием статина (ОР 1,42, 95% ДИ 1,33–1,52)
Симвастатин 10–80 мг	Первичная/вторичная профилактика, возраст 66 лет и старше	Популяционное когортное исследование (n=471 250)	14 лет	Повышение риска СД 2-го типа в сравнении с правастатином (ОР 1,10, 95% ДИ 1,04–1,17)
Симвастатин 10–80 мг	Первичная профилактика	Ретроспективное когортное исследование (n=239 628)	6 лет	Повышение риска СД 2-го типа в сравнении с отсутствием статина (ОР 1,14, 95% ДИ 1,06–1,23)
Аторвастатин 10 мг	Смешанная группа	Метаанализ (n=113 394)	Более 1 года	Незначительное повышение риска СД 2-го типа в сравнении с плацебо (ОШ 1,04, 95% ДИ 0,75–1,46)
Аторвастатин 10–80 мг	Первичная/вторичная профилактика, возраст 66 лет и старше	Популяционное когортное исследование (n=471 250)	14 лет	Повышение риска СД 2-го типа в сравнении с правастатином (ОР 1,22, 95% ДИ 1,15–1,29)
Аторвастатин 10–80 мг	Первичная профилактика	Ретроспективное когортное исследование (n=239 628)	6 лет	Повышение риска СД 2-го типа в сравнении с отсутствием статина (ОР 1,25, 95% ДИ 1,21–1,28)
Правастатин 10–40 мг	Смешанная группа	Метаанализ (n=113 394)	Более 1 года	Снижение риска СД 2-го типа в сравнении с отсутствием статина (ОР 0,90, 95% ДИ 0,71–1,35)
Правастатин 10–40 мг	Первичная профилактика	Ретроспективное когортное исследование (n=239 628)	6 лет	Нет риска СД 2-го типа в сравнении с плацебо (ОШ 1,02, 95% ДИ 0,98–1,06)
Питавастатин 1–2 мг	Японские пациенты с НТГ	Ретроспективное рандомизированное исследование с открытым контролем (n=1269)	12 нед	Снижение риска СД 2-го типа в сравнении со здоровым образом жизни
Питавастатин 4 мг	Первичная ГХС/смешанная ДЛП ± метаболический синдром	Предварительный анализ безопасности рандомизированного двойного слепого исследования PREVAIL US, сравнение питавастатина (n=164) с правастатином (n=164)	12 нед	Нет клинически значимых изменений гликемии по сравнению с исходным уровнем для питавастатина или правастатина
Питавастатин 4 мг	Первичная ГХС/смешанная ДЛП+2 дополнительных фактора риска ССЗ и более	Проспективное исследование III фазы, сравнение питавастатина (n=111) с симвастатином (n=49)	56 нед	Питавастатин: отсутствие изменений уровня глюкозы натощак по сравнению с исходным уровнем на 12 или 56-й неделе Симвастатин: отсутствие изменений уровня глюкозы натощак через 12 нед; значительное увеличение – после 56 нед
Питавастатин 1–4 мг	Японские пациенты с СД 2-го типа	Субанализ (n=308) проспективного маркетингового наблюдательного исследования LIVES	104 нед	Достоверное ($p<0,001$) снижение на 0,28% уровня HbA _{1c} по сравнению с отсутствием лечения

го обмена и в конечном счете ССЗ. В то же время рациональная диета и физические упражнения могут эффективно способствовать снижению избыточной массы тела и предотвращать развитие связанных с ожирением заболеваний. Кроме того, клинические исследования показали, что чувствительность к инсулину можно улучшить с помощью сахароснижающих препаратов (метформин, акарбоза, тиазолидин-дионы) и средствами для лечения ожирения [52].

Ведущие эксперты European Atherosclerosis Society

(EAS) в опубликованном в 2014 г. документе по поводу применения статинов у пациентов из группы риска по развитию СД рекомендуют принимать решение о назначении статинов, взвешивая соотношение риска и выгоды. Очевидно, что польза от применения статинов у пациентов с повышенным ССР намного перевешивает имеющийся небольшой абсолютный риск развития СД 2-го типа. При этом, даже если у пациента развивается СД, то риски, связанные с ССЗ, гораздо больше, чем риски, связанные с СД. Прежде

чем начинать терапию статинами, врачи должны предварительно оценить всех пациентов на предмет риска развития СД, а также информировать об их рисках. У лиц с высоким риском развития СД 2-го типа, получающих статины, необходимо регулярно контролировать уровни глюкозы в крови или HbA_{1c}. Риск перехода от НТГ к СД может быть снижен за счет изменений образа жизни, а также использования сахароснижающей терапии преимущественно метформинном. Если у пациента развивается СД во время лечения статинами, терапию статинами следует продолжать и осуществлять лечение диабета в соответствии с соответствующими национальными руководствами [33]. Эта позиция нашла отражение в действующих рекомендациях ESC/EAS по лечению ДЛП 2019 г. и российских рекомендациях «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (VII пересмотр, 2020) [4, 5].

В заключение представленного обзора хотелось бы отметить основные важные положения, связанные с раскрытием темы использования статинов у пациентов с высоким риском развития СД.

1. Статины – обязательный компонент многофакторной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных СД.
2. Польза применения статинов в качестве средства первичной и вторичной профилактики у пациентов очень высокого, высокого и умеренного риска значительно превосходит риск выявления новых случаев СД.
3. Механизмы развития нарушений углеводного обмена на фоне липидснижающей терапии статинами сложны и пока еще недостаточно хорошо изучены. Вероятно, имеется различие по частоте развития СД у пациентов, принимающих разные статины.
4. Риск развития СД закономерно связан с имеющимися у пациента факторами риска заболевания и в большинстве случаев развивается у лиц с НТГ.
5. При необходимости назначения статинов у пациентов с высоким риском развития диабета или с НТГ предпочтительным является использование питавастатина с учетом его низкого диабетогенного потенциала и минимального риска лекарственных взаимодействий.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. IDF Diabetes Atlas, 9th Edition, 2019. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2019-atlas.html>
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып., 2019. Под ред. ИИ Дедова, МВ Шестаковой, АЮ Майорова. Сахарный диабет. 2019; 22 (1S1): 1–144. [Standards of specialized diabetes care. Edited by II Dedov, MV Shestakova, AYU Mayorov. 9th Edition (revised). Diabetes Mellitus 2019; 22 (1S1): 1–144 (in Russian)]
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41 (2): 255–323.
4. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290: 140–205.
5. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 1 (38): 7–42. [Kukharchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and Dyslipidaemias* 2020; 1 (38): 7–42 (in Russian)]
6. Sniderman AD, Lamarche B, Tilley J et al. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (3): 579–82.
7. Уразильдеева С.А., Малыгина О.Ф. Особенности лечения дислипидемии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Мед. совет*. 2016; 3: 48–53. [Urazildeeva SA, Malygina OF. Peculiarities of treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. *Med. Sovet*. 2016; 3: 48–53 (in Russian)]
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371 (9607): 117–25.
9. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29 (7): 1478–85.
10. Livingstone SJ, Looker HC, Akbar T et al. Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial (CARDS). *Diabetologia* 2016; 59 (2): 299–306.
11. Hiro T, Kimura T, Morimoto T et al. Diabetes mellitus is a major negative determinant of coronary plaque regression during statin therapy in patients with acute coronary syndrome – serial intravascular ultrasound observations from the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome Trial (the JAPAN-ACS Trial). *Circ J* 2010; 74 (6): 1165–74.
12. Bays HE. Lowering low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Gen Med* 2014; 7: 355–64.
13. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N. et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103 (3): 357–62.
14. Ray K. Statin diabetogenicity: guidance for clinicians. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12 (Suppl. 1): S3.
15. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359 (21): 2195–207.
16. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–42.
17. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305 (24): 2556–64.
18. Zabaran NL, Williams D, Bennet K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 1118–24.
19. Rba SW, Choi BG, Seo HS et al. Impact of Statin Use on Development of New-Onset Diabetes Mellitus in Asian Population. *Am J Cardiol* 2016; 117 (3): 382–7.
20. Liew SM, Lee PY, Hanafi NS et al. Statins use is associated with poorer glycaemic control in a cohort of hypertensive patients with diabetes and without diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6: 53.
21. Chen X, Huang D, Huang M et al. [Effects of lovastatin on plasma lipid, plasma glucose and insulin metabolism of patients with type II B hyperlipemia]. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1999; 30

- (4): 444–5: 454.
22. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins – mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 90–110.
 23. Sasaki J, Iwasbata M, Kono S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13 (3): 123–9.
 24. Carter AA, Gomes T, Camacho X et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *Brit Med J* 2013; 346: f2610.
 25. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2013; 111 (8): 1123–30.
 26. Thakker D, Nair S, Pagada A et al. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2016; 25 (10): 1131–49.
 27. Cho Y, Cho E, Lee YH et al. Risk of diabetes in patients treated with HMG-CoA reductase inhibitors. *Metabolism* 2015; 64 (4): 482–8.
 28. Kostapanos MS, Agouridis AP, Elisaf MS. Variable effects of statins on glucose homeostasis parameters and their diabetogenic role. *Diabetologia* 2015; 58 (8): 1960–1.
 29. Kim W, Hong MJ, Woo JS et al. Rosuvastatin does not affect fasting glucose, insulin resistance, or adiponectin in patients with mild to moderate hypertension. *Chonnam Med J* 2013; 49 (1): 31–7.
 30. Kameda A, Nakamura A, Kondo Y et al. Effects of switching to low-dose rosuvastatin (5 mg/day) on glucose metabolism and lipid profiles in Japanese patients with type 2 diabetes and dyslipidemia: a single-arm, prospective, interventional trial. *Diabetol Int* 2017; 8 (4): 383–91.
 31. Isbikawa M, Namiki A, Kubota T et al. Effect of pravastatin and atorvastatin on glucose metabolism in nondiabetic patients with hypercholesterolemia. *Intern Med* 2006; 45 (2): 51–5.
 32. Kanno H, Iwai M, Inaba S et al. Improvement of glucose intolerance by combination of pravastatin and olmesartan in type II diabetic KK-A (y) mice. *Hypertens Res* 2009; 32 (8): 706–11.
 33. Sattar NA, Ginsberg H, Ray K et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: evidence and guidance for clinical practice. *Atheroscler Suppl* 2014; 15 (1): 1–15.
 34. Yoon D, Sheen SS, Lee S et al. Statins and risk for new-onset diabetes mellitus. A real-world cohort study using a clinical research database. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (46): e5429.
 35. Yokote K, Saito Y, CHIBA. Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus: subanalysis of the collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *J Atheroscler Thromb* 2009; 16 (3): 297–8.
 36. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl* 2011; 12 (3): 285–8.
 37. Da Silva PM. Are all statins the same? Focus on the efficacy and tolerability of pitavastatin. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011; 11 (2): 93–107.
 38. Daido H, Horikawa Y, Takeda J. The effects of pitavastatin on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106 (3): 531–7.
 39. Mita T, Nakayama S, Abe H et al. Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on glucose metabolism in type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia. *J Diabetes Investig* 2013; 4 (3): 297–303.
 40. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Sesbasai SR, Kurogi K et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 241 (2): 409–18.
 41. Kawai Y, Sato-Isbida R, Motoyama A, Kajinami K. Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 283–97.
 42. Odawara M, Yamazaki T, Kishimoto J et al. Effect of pitavastatin on the incidence of diabetes in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. Abstracts of 43th EASD Congress, Barcelona, 2013. <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#resources/effect-of-pitavastatin-on-the-incidence-of-diabetes-in-japanese-individuals-with-impaired-glucose-tolerance>
 43. Barrios V, Escobar C. Clinical benefits of pitavastatin: focus on patients with diabetes or at risk of developing diabetes. *Future Cardiol* 2016; 12 (4): 449–66.
 44. Shimada A, Kimura H, Oida K et al. Serum CETP status is independently associated with reduction rates in LDL-C in pitavastatin-treated diabetic patients and possible involvement of LXR in its association. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 57.
 45. Arnaboldi L, Corsini A. Could changes in adiponectin drive the effect of statins on the risk of new-onset diabetes? The case of pitavastatin. *Atheroscler Suppl* 2015; 16: 1–27.
 46. Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K et al. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: the COMPACT-CAD study. *J Cardiol* 2013; 62 (2): 87–94.
 47. Cho Y, Lee H, Park HK et al. Differential Diabetogenic Effect of Pitavastatin and Rosuvastatin, in vitro and in vivo. *J Atheroscler Thromb* 2019. DOI: 10.5551/jat.50039
 48. Obigashi M, Kobara M, Takahashi T et al. Pitavastatin suppresses hyperglycaemia-induced podocyte injury via bone morphogenetic protein-7 preservation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2017; 44 (3): 378–85.
 49. Kimura K, Shimano H, Yokote K et al. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Subanalysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17 (6): 601–9.
 50. Radford NB, DeFina LF, Barlow CT et al. Effect of fitness on incident diabetes from statin use in primary prevention. *Atherosclerosis* 2015; 239 (1): 43–9.
 51. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (14): 1535–45.
 52. LeRoith D. Dyslipidemia and glucose dysregulation in overweight and obese patients. *Clin Cornerstone* 2007; 8 (3): 38–52.

Информация об авторе / Information about the author

Уразгильдеева Сорейя Асафовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. атеросклероза НКиОЦ «Кардиология» ФГБОУ ВО СПбГУ, рук. Центра клинической липидологии Центра сердечной медицины «Черная Речка», кардиолог-консультант Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУЗ «КБ №122 им. Л.Г. Соколова». E-mail: docsau64@yandex.ru

Soreia A. Urazgildeeva – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University, Center for Clinical Lipidology of the Center of heart medicine "Chernaya Rechka", Sokolov Clinical Hospital №122. E-mail: docsau64@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.07.2020

Длина теломер лейкоцитов периферической крови как возможный прогностический маркер развития фибрилляции предсердий

С.Ю. Никулина^{✉1}, К.Ю. Шишкова¹, В.А. Шульман¹, А.А. Чернова¹, В.Н. Максимов²

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

✉ nicoulina@mail.ru

Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из самых распространенных нарушений сердечного ритма. Важнейшим фактором риска его развития является пожилой возраст. Старение населения способствует росту распространенности данной патологии и возрастанию его социально-экономического бремени для общества в целом и больного в частности. Для адекватной терапии и профилактики ФП требуется поиск новых прогностических маркеров риска развития заболевания, его прогрессирования и ответа на терапию. Одним из таких маркеров является длина теломер – структур, расположенных на концах хромосом и защищающих их от дегградации в процессе деления клетки. В статье представлен обзор мировых исследований, как подтверждающих, так и опровергающих роль длины теломер лейкоцитов с риском развития ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, теломеры, длина теломер лейкоцитов, длина теломер миоцитов предсердия, радиочастотная катетерная абляция, клинические исследования, прогностические маркеры.

Для цитирования: Никулина С.Ю., Шишкова К.Ю., Шульман В.А. и др. Длина теломер лейкоцитов периферической крови как возможный прогностический маркер развития фибрилляции предсердий. *CardioСоматика*. 2020; 11 (2): 50–54. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200227

Review

Peripheral blood leukocyte telomere length as a possible prognostic marker for the development of atrial fibrillation

Svetlana Iu. Nikulina^{✉1}, Ksenya Iu. Shishkova¹, Vladimir A. Shul'man¹, Anna A. Chernova¹, Vladimir N. Maksimov²

¹Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

✉ nicoulina@mail.ru

Abstract

Atrial fibrillation is one of the most common heart rhythm disorders. The most prominent risk factor for atrial fibrillation is advanced age. Population ageing contributes to an increase in both the prevalence of this pathology and socio-economic burden of the disease for society in general and the patient in particular. Adequate therapy and prevention of atrial fibrillation requires the search for novel prognostic risk markers for disease development, progression, and patients' response to therapy. One of these markers is the length of telomeres – structures at the ends of chromosomes that protect them from degradation during cell division. The article provides an overview of world studies, both confirming and disproving the role of leukocyte telomere length in atrial fibrillation development.

Key words: atrial fibrillation, telomers, length of telomers of leucocytes, length of telomers of myocytes of atrium, radiofrequency catheter ablation, clinical trials, predictive markers.

For citation: Nikulina S.Iu., Shishkova K.Iu., Shul'man V.A. et al. Peripheral blood leukocyte telomere length as a possible prognostic marker for the development of atrial fibrillation. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (2): 50–54. DOI: 10.26442/22217185. 2020.2.200227

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из самых распространенных нарушений сердечного ритма. Частота регистрации данного нарушения ритма в популяции составляет 1–2%, и этот процент, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет. По прогнозам исследователей, ФП ожидается у каждого 4-го взрослого че-

ловека среднего возраста в Европе и США, а к 2030 г. только в Европе распространенность данной патологии может достичь 14–17 млн человек. Распространенность ФП возрастает с возрастом – менее 0,5% в возрасте 40–50 лет, до 4% – у лиц старше 60 лет, в диапазоне 5–15% – в возрасте 80 лет и старше [1]. В шкале CHADS₂VASc «Оценка риска развития инсульта

и системных тромбоэмболий у больных с ФП без поражения клапанов сердца» такой фактор риска, как возраст 75 лет и старше, оценен в виде наибольшего количества баллов – 2 балла [2]. Таким образом, старение населения способствует распространению ФП и росту осложнений данного нарушения сердечного ритма.

Для адекватной терапии и своевременных профилактических мероприятий ФП требуется поиск новых прогностических маркеров риска развития заболевания, его прогрессирования и ответа на терапию. Одним из таких предикторов является длина теломера – структур, расположенных на концах хромосом и защищающих их от укорочения и разрушения в процессе деления клетки. Теломеры образуются из гексамерных нуклеотидов (TTAGGG) на концевом участке хромосомы [3]. И поскольку, согласно ряду научных исследований, длину теломер лейкоцитов (ДТЛ) можно использовать в качестве маркера старения и показателя риска развития возрастзависимых заболеваний [4–7], появилось и небольшое количество исследований, посвященных изучению ассоциаций между ДТЛ и развитием ФП, а также риском развития осложнений при ФП.

Следует отметить небольшое количество публикаций по данной теме, а также высокую степень неоднородности данных исследований. В результате литературного поиска можно разделить все публикации по данной теме на 2 основные группы:

- 1) литературные источники, авторы которых не выявили ассоциативных связей между длиной теломера и развитием ФП и ее осложнений;
- 2) небольшое количество литературных источников, авторы которых подтверждают ассоциативную связь между укорочением ДТЛ и развитием ФП и ее осложнениями.

Представим вашему вниманию первую группу исследований литературного поиска, в частности проспективные когортные исследования, не подтвердившие классических ассоциативных связей ДТЛ с развитием ФП.

В работе J. Roberts и соавт. в рамках исследования здоровья сердечно-сосудистой системы CHS [8] была проанализирована связь ДТЛ с возникновением ФП у 1675 человек, которые были набраны в проект в 1989–1990 и в 1992–1993 гг. Средний возраст участников исследования составил 72 года. Из лейкоцитов периферической крови участников исследования была выделена ДНК и определена ДТЛ методом гибридизации по Саузерну путем анализа концевых рестрикционных фрагментов. Средняя ДТЛ оказалась равна 6,33 kbp (kilobase pairs – тысяч нуклеотидных пар).

За последующий средний период наблюдения в 11,6 года у 476 человек развилась ФП. Значимой ассоциации ДТЛ с развитием ФП выявлено не было как в общем анализе, так и в моделях, скорректированных по возрасту, полу, расе, индексу массы тела, наличию гипертонической болезни, сахарного диабета, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. При этом хронологический возраст ожидаемо оказался статистически значимым предиктором возникновения ФП, и его увеличение ассоциировалось со снижением ДТЛ. Таким образом, J. Roberts и соавт. пришли к выводу, что хронологическое старение является более значимым предиктором ФП, чем длина теломера как маркера биологического старения.

J. Roberts и соавт. также исследовали наличие ассоциативной связи между случаями развития ФП и SNP

rs2736100, который находится в непосредственной близости от гена TERT, кодирующего обратную транскриптазу теломеразы, и ассоциируется со сниженной ДТЛ [8]. Анализ подтвердил связь между SNP rs2736100 и снижением ДТЛ, но не выявил достоверной связи между SNP и развитием ФП. При этом надо принимать во внимание, что SNP rs2736100 не является значимым предиктором изменчивости ДТЛ и не должен рассматриваться как достоверный результат исключить связь между ДТЛ и риском развития ФП.

Кроме того, было проведено сравнение длины теломера миоцитов предсердия (ДТМ) и ДТЛ у 35 пациентов, перенесших операцию на сердце с иссечением левого предсердия. Длину теломер в этом случае определяли с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР), оценивая по показателю t/s, который рассчитывали как отношение числа копий теломерных повторов к числу копий референсного гена.

Относительного укорочения ДТМ при ФП выявлено не было. Нельзя исключить, что на отсутствие такой связи повлияла меньшая скорость деградации ДТМ по сравнению с ДТЛ в силу того, что кардиомиоциты в постэмбриональном периоде делятся редко, что может защитить их от неблагоприятных последствий укорочения теломер. Действительно, ДТМ была больше ДТЛ как в общей группе, так и среди перенесших кардиохирургическую операцию пациентов с ФП (74%).

Связь между ДТЛ и риском развития ФП определялась и в рамках проспективного когортного исследования – Фремингемского исследования сердца (Framingham Heart Study), США. ДТЛ определялась у 1143 человек без ФП на момент исследования, средний возраст которых составил 60 лет [9]. Участники исследования были набраны в проект в период 1995–1998 гг, и наблюдение за ними продолжалось до 2014 г, или до постановки диагноза ФП, или до наступления смерти (средний период наблюдения составил 17,5 года). В течение этого времени ФП была зарегистрирована у 184 человек, 262 человека умерли.

Показатель ДТЛ, полученный методом гибридизации по Саузерну, в среднем составил 6,95 kbp (kilobase pairs – тысяч нуклеотидных пар). Статистически значимой связи ДТЛ с развитием ФП найдено не было как в общем анализе, так и в моделях, скорректированных по возрасту и полу, а также по другим факторам, способным влиять на развитие патологии: курение, рост, масса тела, артериальное давление, прием антигипертензивных препаратов, наличие сахарного диабета, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. Хронологический возраст участников исследования оказался положительно связан с повышенным риском возникновения ФП.

Вторая группа литературных источников подтверждает ассоциативные связи между ДТЛ и фактом возникновения ФП, ее формой, рецидивами ФП после катетерной частотной абляции.

J. Siland и соавт. в 2017 г. [10] опубликовали свое исследование о ДТЛ и риске возникновения ФП в крупном когортном наблюдении за 7775 людьми без ФП в западноевропейской популяции (Нидерланды) в рамках исследования PREVEND (профилактика почечных и сосудистых возрастзависимых заболеваний – PREVEND cohort). Средний возраст пациентов в данном когортном исследовании был 49±13 лет, 50% из них были мужчины. ДТЛ была определена с помощью количественной ПЦР. За время наблюде-

ния, составившее в среднем 11,4 года, ФП была диагностирована у 367 человек. ДТЛ оказалась статистически значимо короче у индивидуумов с развитием ФП по сравнению с теми, у которых не была зафиксирована ФП ($p=0,013$). После статистической поправки по возрасту и полу данная ассоциативная связь не стала достигать статистической значимости. Однако в этом случае необходимо обсуждать вопрос об опосредованной роли ДТЛ в развитии ФП через влияние на факторы риска развития ФП [10]. Развитие ФП без поправки на возраст и пол было связано с ДТЛ. В квинтиле коротких теломер лейкоцитов ФП была зафиксирована у 100 (5,1%) пациентов, в квинтиле с более длинными теломерами лейкоцитов ФП была отмечена у 68 (3,5%) пациентов; $p=0,032$.

J. Carlquist и соавт. в 2016 г. провели наблюдение за 3576 пациентами с разными формами ФП [11]. Информация о пациентах была получена из электронной базы данных Intermountain Heart Collaborative Study. Участники исследования – это пациенты, направленные на ангиографию, во время которой у них забирали образцы крови, из ее лейкоцитов впоследствии выделили ДНК и определили ДТЛ с помощью количественной ПЦР. Среди 3576 участников (средний возраст 63 года) у 379 была диагностирована ФП. Форма ФП был определена у 277 участников. Разные типы ФП были задокументированы у данной группы пациентов: 110 (39,7%) имели пароксизмальную форму ФП, 65 (23,5%) – персистирующую форму ФП, 102 (36,8%) пациента – длительно персистирующую. Всем исследуемым проводились выделение ДНК путем ПЦР и определение ДТЛ. При анализе ДТЛ у данных пациентов, страдающих разными формами ФП, выяснилось, что среднее значение t/s было значительно меньше у людей, страдающих пароксизмальной ФП по сравнению с остальными группами, но не различалось между участниками, не страдающими ФП, а также страдающими персистирующей и постоянной ФП. При пароксизмальной форме ФП ДТЛ составляла $0,81 \pm 0,22$ и была значимо короче, чем для пациентов без ФП ($0,95 \pm 0,32$). Таким образом, наблюдается связь между укорочением ДТЛ и пароксизмальной ФП, но это укорочение ДТЛ не коррелирует с прогрессированием заболевания к персистирующей и длительно персистирующей ФП, как можно было бы ожидать. Некоторое представление о том, какой механизм лежит в основе этого наблюдения, могут дать рекомендации [12], в которых подчеркнуто, что фиброз и миолитическое повреждение предсердий, связанное с окислительным стрессом, происходят на ранних сроках формирования ФП, а после того, как ремоделирование предсердия произошло, прогрессирование болезни развивается независимо от начальных триггеров.

Также взаимосвязь между ДТЛ и пароксизмальной ФП была исследована в рамках проспективного когортного исследования, проведенного Медицинским университетом в Тяньцзине (Китай) [13]. В исследовании приняли участие 100 пациентов без ФП (средний возраст составил 61 год) и 50 пациентов с диагнозом пароксизмальной ФП (средний возраст составил 64 года). Не были включены в исследование пациенты в возрасте более 80 лет, пациенты, страдающие ФП вследствие ревматического поражения или клапанных пороков сердца, страдающие персистирующей и постоянной ФП, с диагнозом ишемической болезни сердца, дилатационной или гипертрофической кардиомиопатии, злокачественными аритмиями, вторичной гипертонией, печеночной недо-

статочностью, почечной дисфункцией, инсультом, злокачественными новообразованиями, острым или хроническим воспалением.

ДНК была выделена из лейкоцитов периферической крови, ДТЛ определяли с помощью метода ПЦР в реальном времени. В общем анализе различий по ДТЛ между группами выявлено не было, но у мужчин с диагнозом пароксизмальной ФП по сравнению с мужчинами без такого диагноза ДТЛ оказалась короче. Средние значения t/s у участников этого исследования составляли 0,2 и 0,28 в группах пациентов с пароксизмальной ФП и без диагноза ФП соответственно. В других моделях, скорректированных по полу, возрасту и другим параметрам достоверных различий между группами выявлено не было. Следует отметить, что, возможно, это связано с тем, что среди участников исследования, которые были кардиологическими пациентами, более 1/2 в обеих группах имели сердечную недостаточность, которая связана с короткой длиной теломер.

Исследователи также провели метаанализ опубликованной литературы, включив в него и собственные данные, в который вошли данные в общей сложности 14 794 пациентов (средний возраст 56,1 года). Анализ показал наличие тенденции связи коротких теломер лейкоцитов и ФП, но статистическая значимость не была достигнута.

Е. Kaufman и соавт. также предположили, что более короткая ДТЛ связана с увеличением возраста и является маркером риска развития ФП [14].

Связь между ДТЛ и развитием рецидива ФП после радиочастотной абляции

В проспективном исследовании С. Su и соавт. [15] приняли участие 282 пациента госпиталя Чаоян (Capital Medical University Chaoyang Hospital), Китай. Средний возраст пациентов составил 65 лет. Пациентам была проведена процедура радиочастотной абляции (РЧА) в связи с пароксизмальной или персистирующей ФП, резистентной к терапии антиаритмическими препаратами. Критериями исключения были наличие РЧА в анамнезе, аортальная или митральная регургитация и/или стеноз, врожденные пороки сердца, недавний инфаркт миокарда, кардиохирургические вмешательства, патология щитовидной железы, нарушения электролитного обмена, злокачественные опухоли, патология иммунной системы. Основными сопутствующими заболеваниями участников исследования были ишемическая болезнь сердца, гипертония и сахарный диабет 2-го типа. В окончательное исследование вошли данные 277 индивидов. Больных наблюдали в среднем в течение 14 мес после процедуры, и рецидивы ФП начинали учитываться после 3-месячного периода после проведения РЧА. За это время рецидив ФП был выявлен у 28% пациентов.

В день проведения РЧА у участников исследования забирали образцы крови для выделения ДНК из лейкоцитов и измерения ДТЛ с помощью метода ПЦР в реальном времени. Величина ДТЛ варьировала от 0,49 до 2,76 и отрицательно коррелировала с возрастом. В моделях, скорректированных по возрасту и ряду других параметров, более короткая ДТЛ была определена как фактор риска рецидива ФП после РЧА.

В ретроспективном исследовании К. Pan и соавт. [16] принял участие 131 пациент (26 здоровых индивидов и 105 пациентов с симптоматической ФП). 105 пациентов с пароксизмальной ФП были разделены на 2 группы: с рецидивирующей ФП – 25 человек и 80

пациентов с ФП, у которых после абляции ФП не рецидивировала. Средний возраст пациентов с ФП составил $54,1 \pm 10,8$ года. Исследование ДТЛ проводили в образцах ДНК, выделенной из клеток периферической венозной крови. Было статистически доказано, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП ДТЛ короче, чем в группе здоровых индивидуумов – $6,44 \pm 0,91$ kbp (kilobase pairs – тысяч нуклеотидных пар) у больных ФП против $7,34 \pm 0,58$ kbp в группе здоровых, $p=0,01$). В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП была обнаружена положительная корреляционная связь ДТЛ с вольтажом левого предсердия ($k=0,497$, $p=0,001$) и отрицательная корреляционная связь с диаметром левого предсердия ($k=-0,214$, $p=0,028$). ДТЛ была короче у пациентов с рецидивирующей ФП по сравнению с теми, кто не имел рецидива ФП после катетерной абляции ($5,88 \pm 0,082$ kbp против $6,66 \pm 0,71$ kbp, $p<0,001$). Таким образом, авторы сделали вывод о том, что укорочение ДТЛ является предиктором рецидива ФП после катетерной абляции.

Исследование связи между ДТЛ и кардиоэмболическим инсультом у пациентов с ФП

ФП является основным фактором риска развития кардиоэмболического инсульта.

В работе М. Allende и соавт. [17] была исследована ДТЛ у пациентов с диагнозом ФП, которые перенесли кардиоэмболический инсульт ($n=94$, средний возраст $74,7 \pm 8,4$ года), и у которых его не было ($n=93$, средний возраст $76,7 \pm 7$ года). Всего в исследовании приняли участие 187 пациентов госпиталя Университета Саламанки (Anticoagulation Clinic of the University Hospital of Salamanca), Испания. ДНК лейкоцитов периферической крови была выделена для определения ДТЛ с помощью ПЦР в реальном времени [11]. У людей, страдающих ФП и перенесших кардиоэмболический инсульт, ДТЛ оказалась короче как в общей группе, так и в моделях, скорректированных по полу, возрасту, наличию гипертонии, сахарного диабета и сердечной недостаточности. При этом не было обнаружено значимой связи между ДТЛ и возрастом больных, но авторы объясняют это узким диапазоном возраста обследованных людей. Ретроспективный характер исследования не позволил сделать окончательные выводы о прогностической силе ДТЛ в прогнозировании риска кардиоэмболического инсульта, но авторы считают, что наблюдаемые результаты достаточны для установления взаимосвязи между ДТЛ и этой патологией и предлагают использовать ДТЛ в качестве биомаркера при принятии решения о начале лечения антикоагулянтами у пациентов с ФП.

Заключение

Имеющиеся исследования о связи ДТЛ и ДТМ с развитием ФП, а также связанных состояний немногочисленны и противоречивы. Единого мнения о роли ДТЛ на развитие ФП и ее осложнений в настоящее время нет. Представленные исследования различаются между собой по целому ряду параметров: несомненно, дизайну работ (проспективные, ретроспективные, наблюдательные), по возрастному или расовому составу участников, по методу определения ДТЛ, по критериям включения и исключения в исследование. Определенную роль в исследовании вносят исследуемые в разных популяциях, так как каждая популяция имеет свои генетические особенности.

Несомненно, значимым выводом в большинстве исследований является доказательство укорочения ДТЛ у пациентов с ФП по сравнению со здоровыми людьми, приоритет этих изменений уже на стадии пароксизмальной ФП и у пациентов с рецидивом пароксизмальной ФП после РЧА. Патологический механизм, связывающий укорочение теломер и ФП, на наш взгляд, может быть связан с повышенной уязвимостью клетки вследствие укорочения теломер при окислительном стрессе, развитием последующего фиброза и ремоделирования предсердий, т.е. преждевременный апоптоз кардиомиоцитов, вызванный уменьшением длины теломер, способствует разрастанию фиброзной ткани и, следовательно, хатотизации электрической активности, возникающей при ФП. Представляется важным продолжение подобных исследований, несомненно, имеющих значение для понимания патогенеза ФП и поисков прогностических молекулярных маркеров этого заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70 (1): 50. DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.033
2. Camm A, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31 (19): 2369–429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278
3. Calado R, Young N. Telomeres in disease. *F1000 Med Rep* 2012; 4: 8. DOI: 10.3410/M4-8
4. Von Zglinicki T, Martin-Ruiz CM. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases. *Curr Mol Med* 2005; 5 (2): 197–203. DOI: 10.2174/1566524053586545
5. Benetos A, Kark JD, Susser E et al. Tracking and fixed ranking of leukocyte telomere length across the adult life course. *Aging Cell* 2013; 12 (4): 615–21. DOI: 10.1111/acel.12086
6. Bendix L, Thinggaard M, Fenger M et al. Longitudinal changes in leukocyte telomere length and mortality in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69 (2): 231–9. DOI: 10.1093/gerona/glt153
7. Maximov VN, Malyutina SK, Orlov PS et al. Leukocyte Telomere Length as an Aging Marker and Risk Factor for Human Age-Related Diseases. *Adv Gerontol* 2017; 7 (2): 101–6. DOI: 10.1134/S2079057017020102
8. Roberts JD, Dewland TA, Longoria J et al. Telomere length and the risk of atrial fibrillation: insights into the role of biological versus chronological aging. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7 (6): 1026–32. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001781
9. Staerk L, Wang B, Lumetta KL et al. Association Between Leukocyte Telomere Length and the Risk of Incident Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2017; 6 (11): e006541. DOI: 10.1161/JAHA.117.006541
10. Siland JE, Geelhoed B, van Gelder IC et al. Telomere length and incident atrial fibrillation – data of the PREVEND cohort. *PLoS One* 2017; 12 (2): e0171545. DOI: 10.1371/journal.pone.0171545
11. Carlquist JF, Knight S, Cawthon RM et al. Shortened telomere length is associated with paroxysmal atrial fibrillation among cardiovascular patients enrolled in the Intermountain Heart Collaborative Study. *Heart Rhythm* 2016; 13 (1): 21–7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.07.032

12. *Correction in the Article by Kirchhof et al. "2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS". Rev Esp Cardiol 2017; 70: 50.e1–e84. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2017; 70 (11): 1031. DOI: 10.1016/j.rec.2017.07.009*
13. *Zhang N, Fan C, Gong M et al. Leucocyte telomere length and paroxysmal atrial fibrillation: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. J Clin Lab Anal 2018; 32 (9): e22599. DOI: 10.1002/jcla.22599*
14. *Kaufman ES. Recurrent atrial fibrillation after ablation: Can telomere length identify patients who are young at heart? J Cardiovasc Electrophysiol 2019; 30 (7): 1125–6. DOI: 10.1111/jce.13960*
15. *Su C, Liu Z, Gao Y et al. Study on the relationship between telomere length changes and recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 2019; 30 (7): 1117–24. DOI: 10.1111/jce.13958*
16. *Pan KL, Hsiao YW, Lin YJ et al. Shorter Leukocyte Telomere Length Is Associated With Atrial Remodeling and Predicts Recurrence in Younger Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation After Radiofrequency Ablation. Circ J 2019; 83 (7): 1449–55. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0880*
17. *Allende M, Molina E, Gonzalez-Porras JR et al. Short Leukocyte Telomere Length Is Associated With Cardioembolic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation. Stroke 2016; 47 (3): 863–5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011837*

Информация об авторах / Information about the authors

Никulina Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: nicoulina@mail.ru

Шишкова Ксения Юрьевна – аспирант каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: tadtaeva93@mail.ru

Шульман Владимир Абрамович – проф. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: shulman36@mail.ru

Чернова Анна Александровна – д-р мед. наук, проф., каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: anechkachernova@yandex.ru

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. E-mail: medik11@mail.ru

Svetlana Yu. Nikulina – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: nicoulina@mail.ru

Ksenya Yu. Shikhova – Graduate Student, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: tadtaeva93@mail.ru

Vladimir A. Shulman – Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: shulman36@mail.ru

Anna A. Chernova – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: anechkachernova@yandex.ru

Vladimir N. Maksimov – D. Sci. (Med.), Prof., Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. E-mail: medik11@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.07.2020

Клинический случай синдрома такоцубо в сочетании с гипертрабекулярностью миокарда левого желудочка

С.А. Болдуева[✉], Д.С. Евдокимов, Л.С. Евдокимова, А.Д. Хомуло
 ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
 Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[✉]svetlanaboldueva@mail.ru

Аннотация

В статье приводится описание клинического наблюдения синдрома такоцубо у пациентки, также имеющей по данным эхокардиографического исследования признаки некомпактного миокарда. Согласно результатам магнитно-резонансной томографии диагноз некомпактного миокарда не подтвердился, выявлена гипертрабекулярность миокарда левого желудочка. В литературе представлены единичные описания сочетания синдрома такоцубо с гипертрабекулярностью миокарда, патогенетическая взаимосвязь этих состояний в настоящее время изучается.

Ключевые слова: синдром такоцубо, некомпактный миокард левого желудочка, гипертрабекулярность миокарда.

Для цитирования: Болдуева С.А., Евдокимов Д.С., Евдокимова Л.С., Хомуло А.Д. Клинический случай синдрома такоцубо в сочетании с гипертрабекулярностью миокарда левого желудочка. CardioСоматика. 2020; 11 (2): 55–58. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200247

Clinical Case

A clinical case of takotsubo syndrome in combination with left ventricular hypertrabeculation

Svetlana A. Boldueva[✉], Dmitrii S. Evdokimov, Larisa S. Evdokimova, Arina D. Khomulo
 Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia
[✉]svetlanaboldueva@mail.ru

Abstract

The article describes the clinical case of takotsubo syndrome in female, who has also echocardiographic picture of a left ventricular noncompaction cardiomyopathy. According to the result of magnetic resonance imaging, the diagnosis of noncompaction cardiomyopathy was not confirmed, left ventricular hypertrabeculation was revealed. There are single descriptions of the combination of takotsubo syndrome and left ventricular hypertrabeculation, the pathogenetic relationship of these conditions has not yet been established.

Key words: syndrome takotsubo, left ventricular noncompaction cardiomyopathy, left ventricular hypertrabeculation.

For citation: Boldueva S.A., Evdokimov D.S., Evdokimova L.S., Khomulo A.D. A clinical case of takotsubo syndrome in combination with left ventricular hypertrabeculation. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (2): 55–58. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200247

Синдром такоцубо (СТ) – острое обратимое не-ишемическое поражение миокарда левого желудочка (ЛЖ), протекающее под маской острого коронарного синдрома. Некомпактный миокард ЛЖ (НМЛЖ) – вариант генетически детерминированной кардиомиопатии, при которой миокард состоит из компактного и некомпактного слоев, что определяет различные варианты течения заболевания. В литературе представлены единичные описания сочетания синдрома такоцубо с гипертрабекулярностью миокарда, патогенетическая взаимосвязь этих состояний в настоящее время изучается.

Описание клинического случая

Больная Г., 63 года, 11.06.2019 госпитализирована в кардиологическую клинику в связи с жалобами на резкую слабость, жгучую боль за грудиной средней интенсивности длительностью около 40 мин, иррадирующую в межлопаточное пространство, сопро-

вождающуюся обильным потоотделением, ознобом, тошнотой, однократной рвотой. Симптомы возникли на фоне выраженного эмоционального переживания. На догоспитальном этапе пациентка получила следующее лечение: раствор фентанила 0,05% – 2,0 мл внутривенно, гепарин 5000 ЕД внутривенно струйно, ацетилсалициловая кислота 300 мг, тикагрелор 180 мг. На фоне данной терапии болевой синдром купирован.

В анамнезе: бронхиальная астма интермиттирующего течения, папиллярная карцинома щитовидной железы, по поводу которой в 2011 г. выполнена струмэктомия (в настоящее время субклинический гипотиреоз на заместительной гормональной терапии). Наследственность: у матери инсульт в возрасте 67 лет, случаев внезапной смерти у родственников не было.

Объективный осмотр при поступлении: состояние средней степени тяжести. Рост 170 см, масса тела 46 кг. Пульс 84 уд/мин, ритмичный, удовлетворитель-

ного наполнения. Артериальное давление на правой руке 100/60 мм рт. ст., на левой – 90/55 мм рт. ст. Тоны сердца глухие, патологических шумов нет. Остальные данные объективного осмотра без особенностей.

На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 82 уд/мин, скорректированный QT – 421 мс, элевация сегмента ST в отведениях V₃–V₆ (рис. 1).

Лабораторная диагностика: вираж тропонина Т (исходный уровень – 901,8 пг/мл; через 6 ч – 533,5 пг/мл). Д-димер не повышен.

Учитывая клиническую картину, элевацию сегмента ST на ЭКГ, повышение уровня тропонина, пациентке установлен диагноз ишемической болезни сердца: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Через 30 мин после поступления экстренно выполнена коронароангиография (КВГ): коронарные артерии без гемодинамически значимого стенозирования. По данным вентрикулографии – акинезия верхушки, перегородки и срединных сегментов всех стенок ЛЖ, гиперкинезия базальных отделов, фракция выброса (ФВ) – 32% (рис. 2).

Результаты эхокардиографии (ЭхоКГ) на 2-е сутки: миокард желудочков не утолщен (толщина стенок по 7 мм). Гиперкинезия базальных сегментов всех стенок ЛЖ, выраженная гипокинезия срединных сегментов, акинезия верхушки ЛЖ (рис. 3). ФВ, рассчитанная методом Симпсона, – 45%. Отмечается избыточная трабекулярность миокарда ЛЖ, нельзя исключить некомпактный миокард ЛЖ. Клапанный аппарат без значимых изменений (см. рис. 3).

Принимая во внимание неизменные коронарные артерии (КА), типичные изменения геометрии ЛЖ по данным вентрикулографии и ЭхоКГ (акинезия верхушки, перегородочных и срединных сегментов всех стенок ЛЖ с гиперкинезией базальных отделов), наличие психоэмоционального триггера, спровоцировавшего болевой синдром, похожий на ангинозный, у женщины 63 лет, выдвинуто предположение о синдроме такоцубо (СТ) и решено оценить динамику ЭхоКГ-изменений. В связи с подозрением на НМЛЖ для оценки выраженности гипертрабекулярности миокарда ЛЖ запланировано проведение контрастной магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Состояние больной в последующие дни оставалось удовлетворительным, болевой синдром не рецидивировал. Пациентка получала дезагреганты, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, антагонисты альдостерона в терапевтических дозах. ЭКГ на 12-е сутки: частота сердечных сокращений 65 уд/мин, отрицательные зубцы T в отведениях II, III, aVF, V₃–V₆. Корректированный QT 468 мс (рис. 4).

При повторной ЭхоКГ на 14-е сутки заболевания отмечено: ФВ 60,5%, небольшая гипокинезия срединного и переднеперегородочного сегментов, верхушки ЛЖ. От уровня срединных сегментов к верхушке, передней и боковой стенкам ЛЖ сохраняется избыточная трабекулярность. В области верхушки слой компактного миокарда истончен до 5 мм. Толщина некомпактного слоя 18 мм, соотношение некомпактного и компактного слоев 3,6 (рис. 5).

Совокупность клинической информации, данных лабораторно-инструментальных методов исследования при поступлении, быстрая положительная ЭхоКГ-динамика позволили подтвердить диагноз СТ. Для подтверждения диагноза НМЛЖ через 2 мес выполнена МРТ сердца (рис. 6, 7).

Рис. 1. ЭКГ при поступлении.

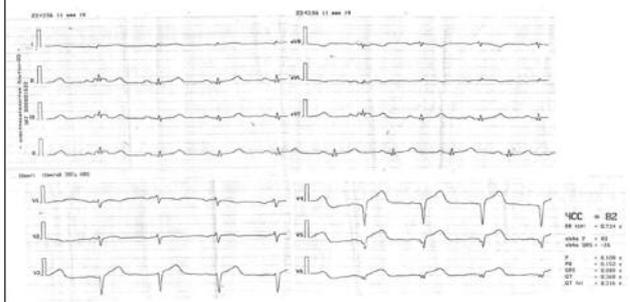


Рис. 2. КВГ: а – диастола; б – систола. Отмечается акинезия верхушки, верхушечных и срединных сегментов всех стенок ЛЖ, гиперкинезия базальных отделов ЛЖ.

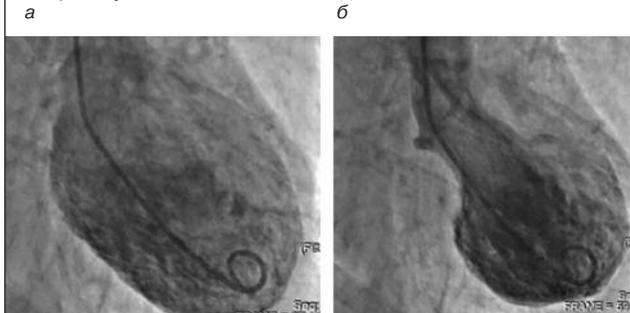


Рис. 3. ЭхоКГ на 2-е сутки из апикального доступа, левый желудочек: а – диастола; б – систола. Белые стрелки – зоны гипокинезии срединных сегментов.

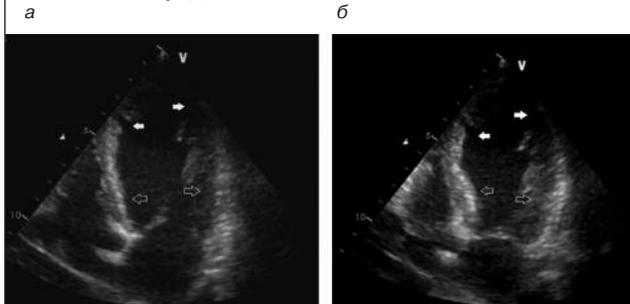


Рис. 4. ЭКГ на 12-е сутки.

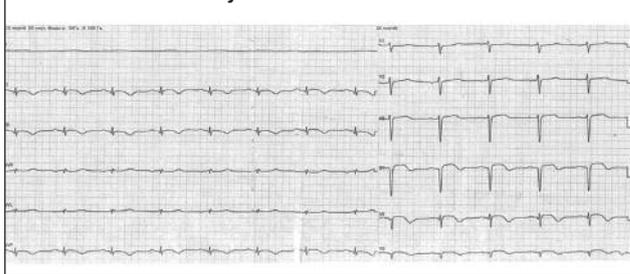


Рис. 5. ЭхоКГ на 14-е сутки.

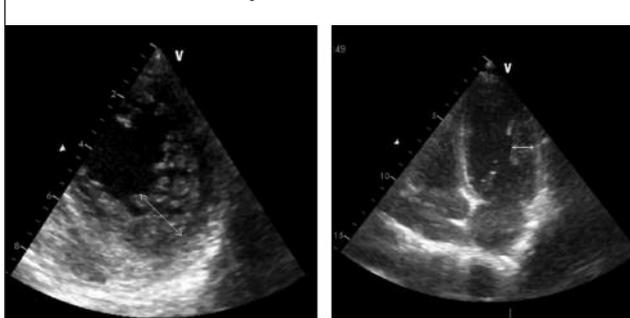
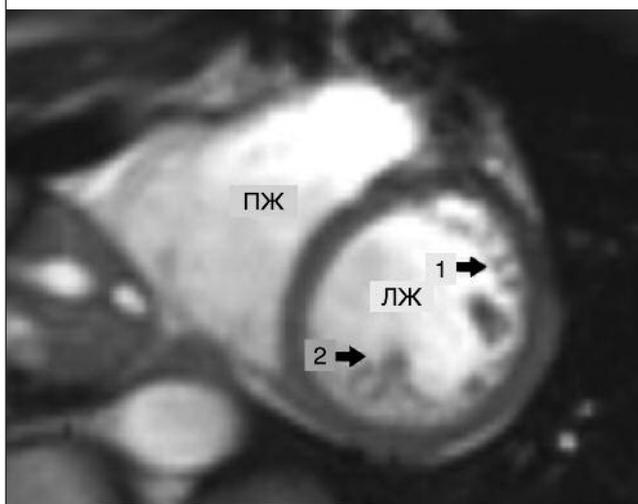
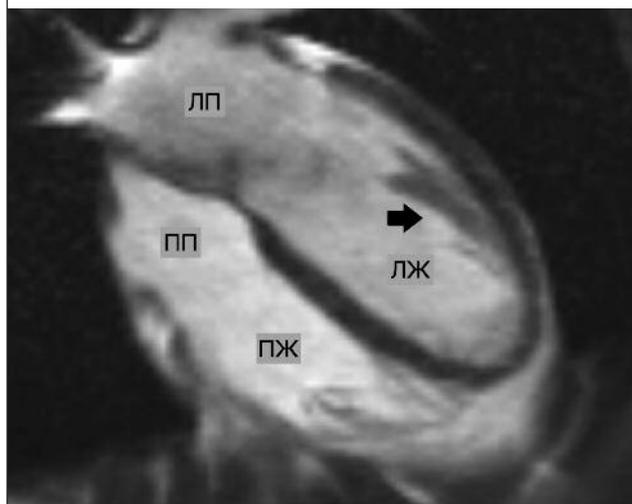


Рис. 6. МРТ сердца, короткая ось, срез на уровне средней трети ЛЖ: 1 – некомпактный слой миокарда; 2 – трабекула.



Примечание. ПЖ – правый желудочек.

Рис. 7. МРТ сердца, четырехкамерный вид. Стрелкой указаны трабекулы.



Примечание. ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие.

Заключение: МР-картина повышенной трабекулярности миокарда ЛЖ, конечно-диастолическое соотношение некомпактного и компактного слоев миокарда менее 2,3. При исследовании в кинорежиме нет изменения сократительной способности ЛЖ, что также исключает НМЛЖ, в остальном – без патологических изменений; отсутствие участков патологического накопления контрастного препарата при отсроченном сканировании исключает перенесенный инфаркт миокарда, что подтверждает СТ.

Обсуждение

В описанном клиническом наблюдении диагноз СТ сразу же после выполнения КВГ, при которой выявили неизмененные коронарные артерии, не вызывал больших сомнений в связи с характерными изменениями формы ЛЖ, взаимосвязью болевого синдрома с эмоциональным стрессом у женщины 63 лет. Быстрая обратимость нарушения сократимости ЛЖ при последующем наблюдении за больной подтвердила диагноз СТ. Большие трудности возникли при проведении дифференциального диагноза между гипертрабекулярностью ЛЖ и НМЛЖ, наличие которого первоначально не вызывало сомнений. Однако в связи с существующими рекомендациями по диагностике НМЛЖ [1, 2], требующими проведения МРТ сердца, последняя выполнена после выписки больной из стационара.

В 2005 г. S. Petersen и соавт. предложили следующий критерий НМЛЖ по данным МРТ: соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда ЛЖ более 2,3; измерение проводится по длинной оси на уровне между митральным клапаном и верхушкой ЛЖ в конце диастолы [2]. В том случае, когда толщина некомпактного слоя не соответствует принятому в настоящее время критерию, изменения в миокарде нужно расценивать как повышенную трабекулярность ЛЖ. Однако, по мнению ряда авторов, в основе повышенной трабекулярности ЛЖ могут лежать те же генетические причины, что и при развитии НМЛЖ, поэтому трансформация гипертрабекулярности в НМЛЖ может быть лишь вопросом времени [3].

В нашем случае у пациентки по данным МРТ сердца диагноз НМЛЖ исключен и выявлена повышенная трабекулярность миокарда ЛЖ. Возникает вопрос: сосуществовали ли эти два состояния – гипертрабе-

кулярность ЛЖ и СТ или они имели патогенетическую взаимосвязь?

Как следует из данных литературы, у пациентов с НМЛЖ отмечается наличие микроваскулярной дисфункции [4], а также наблюдается нарушение вегетативной регуляции сердечного ритма в виде уменьшения вагусного влияния либо усиления симпатического [5]. Согласно современным представлениям в основе патогенеза СТ наряду с катехоламиновым повреждением миокарда лежит микроваскулярный спазм, возникающий в ответ на активацию центральной нервной системы и вегетативной системы [6, 7]. Таким образом, существует определенная общность патогенетических механизмов данных состояний. Высказывается предположение, что микрососудистая дисфункция, имеющая место при синдроме такоцубо, влияет на структуру миокарда и может приводить к увеличению толщины некомпактного слоя [8], однако у нашей пациентки гипертрабекулярность сохранялась и через 2 мес после острого эпизода. T. Karamitsos и соавт., описавшие похожее клиническое наблюдение, выдвинули предположение, что нарушение сократимости ЛЖ, возникающее при СТ, может способствовать истончению стенки ЛЖ с появлением картины гипертрабекулярного миокарда, что, в свою очередь, симулирует НМЛЖ [9]. Однако логично предположить, что в этом случае после восстановления сократимости гипертрабекулярность исчезает, чего не наблюдалось у нашей пациентки. На наш взгляд, более убедительной представляется точка зрения M. Del Buono и соавт., которые считают, что схожие механизмы патогенеза НМЛЖ и СТ могут свидетельствовать о потенциальной склонности пациентов с НМЛЖ к возникновению/рецидивированию СТ [8].

Заключение

Как указывалось, в настоящее время в литературе имеется мало сведений о сочетании СТ и гипертрабекулярности миокарда ЛЖ, поэтому для выявления взаимосвязи этих состояний требуется дальнейшее изучение вопроса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Bennett CE, Freudenberg R. *The Current Approach to Diagnosis and Management of Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy: Review of the Literature*. *Cardiol Res Pract* 2016. DOI: 10.1155/2016/5172308
2. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F et al. *Left Ventricular Non-Compaction*. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (1):101–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.045
3. Pavlenko EV, Blagova OV, Varionchik NV et al. *Register of adult patients with noncompact left ventricular myocardium: classification of clinical forms and a prospective assessment of progression*. *Rus J Cardiol* 2019; 2: 12–25. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-2-12-25
4. Jenni R, Wyss CA, Oechslin EN, Kaufmann PA. *Isolated ventricular noncompaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction*. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39 (3): 450–4. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01765-X
5. Kawasaki T, Azuma A, Taniguchi T et al. *Heart rate variability in adult patients with isolated left ventricular noncompaction*. *Int J Cardiol* 2005; 99 (1): 147–50. DOI: 10.1016/j.ijcard.2003.11.029
6. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A et al. *International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology*. *Eur Heart J* 2018; 39 (22): 2032–46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy076
7. Болдуева С.А., Рыжикова М.В., Швец Н.С. и др. *Синдром такоцубо как острая форма микроваскулярной стенокардии. Описание клинического случая. Рац. фармакотерапия в кардиологии* 2017; 13 (4): 489–94. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-489-494 [Boldueva SA, Ryzhikova MV, Shvets NS. et al. *Sindrom takotsubo kak ostraya forma mikrovaskuliarnoi stenokardii. Opisaniye klinicheskogo sluchaya. Rats. farmakoterapiya v kardiologii* 2017; 13 (4): 489–94. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-489-494 (in Russian)]
8. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M et al. *Takotsubo syndrome and left ventricular non-compaction cardiomyopathy: Casualty or causality? Autonomic Neuroscience: Basic Clin* 2019; 218: 64–7. DOI: 10.1016/j.autneu.2019.02.008
9. Karamitsos TD, Bull S, Spyrou N et al. *Tako-tsubo cardiomyopathy presenting with features of left ventricular non-compaction*. *Int J Cardiol* 2008; 128 (Issue 1): 34–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.05.068

Информация об авторах / Information about the authors

Болдуева Светлана Афанасьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

Евдокимов Дмитрий Сергеевич – клин. ординатор каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Евдокимова Лариса Сергеевна – клин. ординатор каф. лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Хомуло Арина Дмитриевна – врач-кардиолог кардиологического отд-ния клиники ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Svetlana A. Boldueva – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

Dmitrii S. Evdokimov – Clinical Resident, Mechnikov North-Western State Medical University

Larisa S. Evdokimova – Clinical Resident, Mechnikov North-Western State Medical University

Arina D. Khomulo – cardiologist, Mechnikov North-Western State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.07.2020



ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ

**I МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
КАРДИОРЕВМАТОЛОГИЯ 2020**

23 СЕНТЯБРЯ 2020 Г., МОСКВА

WWW.CARDIO-EUR.ASIA



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2020

WWW.SCARDIO.RU



29 СЕНТЯБРЯ—1 ОКТЯБРЯ 2020 ГОДА | КАЗАНЬ